

Série A, n° 200

N° D'ORDRE  
906

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES,

PAR

M. PAUL CARNOT

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES PHYSIQUES ET NATURELLES,

INTERNE EN MÉDECINE DES HÔPITAUX DE PARIS,

PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

1<sup>re</sup> THÈSE. — RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE LA PIGMENTATION.

2<sup>e</sup> THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 Décembre 1896, devant la Commission  
d'examen.

MM. G. BONNIER, *Président*

MUNIER-CHALMAS,

GIARD,

} *Examineurs.*

LILLE,  
IMPRIMERIE L. DANIEL,

1896.



Série A, n° 269

N° D'ORDRE  
906

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES,

PAR

M. PAUL CARNOT

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES PHYSIQUES ET NATURELLES,

INTERNE EN MÉDECINE DES HOPITAUX DE PARIS,

PRÉPARATEUR DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

1<sup>re</sup> THÈSE. — RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE LA PIGMENTATION.

2<sup>e</sup> THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 Décembre 1896, devant la Commission  
d'examen.

MM. G. BONNIER, *Président*

MUNIER-CHALMAS,

GIARD,

} *Examineurs.*



LILLE,  
IMPRIMERIE L. DANIEL,

1896.

# UNIVERSITE DE PARIS.

---

## FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS.

---

MM.

|                         |                       |                                                   |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| Doyen.....              | DARBOUX, professeur.. | Géométrie supérieure.                             |
| Professeurs.....        | DE LACAZE-DUTHIERS.   | Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.         |
|                         | HERMITE .....         | Algèbre supérieure.                               |
|                         | TROOST .....          | Chimie.                                           |
|                         | FRIEDEL.....          | Chimie organique.                                 |
|                         | LIPPMANN.....         | Physique.                                         |
|                         | HAUTEFEUILLE .....    | Minéralogie.                                      |
|                         | BOUTY .....           | Physique.                                         |
|                         | APPELL .....          | Mécanique rationnelle.                            |
|                         | DUCLAUX .....         | Chimie biologique.                                |
|                         | BOUSSINESQ.....       | Calcul des probabilités et Physique mathématique. |
|                         | PICARD.....           | Calcul différentiel et calcul intégral.           |
|                         | POINCARÉ.....         | Astronomie mathématique et Mécanique céleste.     |
|                         | Y. DELAGE .....       | Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.         |
|                         | G. BONNIER.....       | Botanique.                                        |
|                         | DASTRE .....          | Physiologie.                                      |
|                         | DITTE.....            | Chimie.                                           |
|                         | MUNIER-CHALMAS.....   | Géologie.                                         |
|                         | GIARD .....           | Zoologie, Évolution des êtres organisés.          |
|                         | WOLF.....             | Astronomie physique.                              |
|                         | N .....               | Mécanique physique et expérimentale.              |
| Professeurs adjoints... | CHATIN .....          | Zoologie, Anatomie, Physiologie comparée.         |
|                         | JOLY .....            | Chimie.                                           |
|                         | PELLAT.....           | Physique.                                         |
|                         | KCENIGS.....          | Mécanique physique et expérimentale.              |
| Secrétaire.....         | PAINLEVÉ.....         | Calcul différentiel et calcul intégral.           |
|                         | FOUSSEREAU.           |                                                   |

A

MONSIEUR ADOLPHE CARNOT,

MEMBRE DE L'INSTITUT,  
INSPECTEUR GÉNÉRAL DES MINES,

*Témoignage d'affection et de respect  
pour le Père et pour le Savant.*

Paris, Novembre 1896.



RECHERCHES  
SUR LE MÉCANISME DE LA PIGMENTATION

PAR  
PAUL CARNOT.

---

INTRODUCTION

L'étude de la pigmentation a déjà suscité un nombre immense de travaux, dont quelques-uns sont de premier ordre ; et cependant, bien peu de points en sont complètement éclaircis. Cela tient à la difficulté du sujet et à la complexité des faits.

Si nous abordons, à notre tour, un sujet hérissé de tant d'obstacles, c'est qu'il nous a semblé trouver plusieurs méthodes capables de donner expérimentalement certains résultats.

Notre étude comprendra deux parties :

1<sup>o</sup> Une *première partie* est consacrée à l'anatomie : partant de l'élément anatomique le plus simple, le granule, nous étudions, ensuite, la cellule pigmentaire. Nous énumérons, alors, les principaux résultats histologiques auxquels nous ont amené nos recherches personnelles, tant par les méthodes déjà connues que par celles qui nous sont propres (greffes, injections, réactifs physiologiques des chromoblastes).

2<sup>o</sup> La *deuxième partie*, anatomo-physiologique, comprendra l'étude du mécanisme de la pigmentation. De même que, successivement, nous avons étudié le granule, la cellule pigmentaire, les nerfs colorateurs, de même étudierons-nous successivement :

α) *L'influence du granule* (et nous y parviendrons surtout par la technique nouvelle des injections de granules pigmentaires) ;

β) *L'influence de la cellule* (et nous appliquerons à cette étude la méthode des greffes pigmentées, qui isole, pour ainsi dire, la cellule des autres facteurs si complexes de la pigmentation) ;

γ) Enfin, *l'influence des nerfs*, et, par la méthode de certains réactifs physiologiques nouveaux du chromoblaste, nous pourrions dissocier deux sortes de nerfs chromatomoteurs : les constricteurs et les dilatateurs.

Nous eussions aimé faire un autre chapitre pour traiter de *l'influence des organes* sur la pigmentation : nous avons pu reconnaître, en effet, certaines influences : celles des capsules surrénales, du foie, des organes lymphoïdes.

Mais nos recherches, sur ce point, sont encore trop incomplètes pour nous permettre de les coordonner. Peut-être pourrions-nous reprendre, bientôt cette intéressante question.

Avant d'aborder notre sujet, qu'il nous soit permis d'adresser, en cette place, nos remerciements à deux savants qui, pour une large part, ont contribué à la genèse de ce travail :

M. CH. BOUCHARD, dont les études sur la pellagre et sur maint autre sujet ont éclairé le rôle physiologique de la pigmentation, à qui nous devons beaucoup, et dont nous sommes l'élève reconnaissant et dévoué.

M. GIARD, qui, lui aussi, s'est beaucoup occupé des questions de coloration et de mimétisme, qui a encouragé, de ses conseils, nos recherches à leur début et nous en a facilité l'exécution.

## I.

### LE COLORANT.

L'étude de la chimie du pigment rencontre des difficultés considérables. Nous avons affaire à des corps complexes, souvent en évolution, et dont une infime proportion suffit à colorer un tissu ou un liquide de nature essentiellement compliquée et variable.

Cette étude est encombrée d'une foule de travaux tendant, les uns à individualiser, les autres à identifier certains colorants. Pour l'un ou l'autre but, on manque de bases certaines. Nous ne nous attarderons donc guère à l'étude chimique de notre sujet, et nous n'en

dirons quelques mots que pour nous mettre en garde contre des entités ou des distinctions arbitraires.

Deux familles se distinguent nettement (1) :

L'une est celle des pigments clairs, *des lipochromes* ; l'autre, celle des pigments foncés.

Les lipochromes ont certains caractères nets :

1° *Couleur* claire, jaune en général, comprise entre le vert et le rouge.

2° *Solubilité* dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, la benzine, les matières grasses (solutions jaunes) ; dans le sulfure de carbone (solutions rouges).

3° *Action des acides* ; ils transportent les tons vers la partie la plus réfrangible du spectre (l'acide sulfurique colore les solutions en bleu ; l'acide nitrique colore les solutions en vert ; l'iode agit de même.

4° *Décoloration* progressive à la lumière.

5° *Spectre* remarquable par l'éclat du rouge, du jaune, et du vert ; les radiations les plus réfrangibles sont absorbées. Les solutions étendues donnent trois bandes dans le bleu, indigo, violet. Puis le spectre s'illumine en laissant finalement deux bandes, l'une vers F, l'autre entre F et G. TUDICHUM a, du reste, noté les différences de positions de ces bandes, suivant le dissolvant.

Le type de la famille est la *lutéine*.

L'ovario-lutéine s'extrait des corps jaunes de la vache (HOLM, PICCOLO et LIEBEN, etc.), par le chloroforme ou l'éther.

Le *jaune d'œuf* contient une lutéine que l'on peut préparer par saponification de l'extrait éthéré.

Nous nous sommes servis, préparée de la manière suivante, pour l'injecter aux animaux : l'extrait éthéré étant toxique, quelle que forte que soit la concentration, nous avons mélangé l'extrait éthéré à de la vaseline liquide et laissé évaporer l'éther. La vaseline se

(1) Cette classification est, évidemment, schématique et artificielle : elle est bonne, tout au plus, pour les pigments des animaux supérieurs. On trouve, chez les animaux inférieurs des synthèses extrêmement curieuses reproduisant des types chimiques très différents (dermes de l'aniline (*Aplysia*), etc.).

colore progressivement en jaune en abandonnant un dépôt ; on filtre ; on a ainsi un liquide clair, très beau, sans danger au point de vue des injections sous-cutanées. Notons que la vaseline, en contact direct avec le jaune d'œuf ne se colore pas ; la dissolution est empêchée par une enveloppe, ou simplement une atmosphère grasseuse, que l'éther dissout.

Nous avons préparé de même, pour le même but, différentes lutéines extraites des *graisses*, des *capsules surrénales*, des *corps jaunes* de la grenouille.

Le sérum contient un colorant jaune considéré par HAMMARSTEN chez le cheval comme de la bilirubine, par MAC MUNN chez le mouton comme de la choleteline (ex. spectroscopique). TUDICUM, HOPPE SEYLER en ont fait une lutéine (ex. spectroscopique). KRUKENBERG (87)\* également (séparation par l'alcool amylique, le rapproche du pigment cutané du *Triton cristatus*. De même du sérum de certains oiseaux (HALLIBURTON). Les *gouttes graisseuses* de la rétine semblent s'y rattacher (CAPRANICA) ; elles se décolorent à la lumière, elles sont incolores chez les animaux à graisse incolore (lapin, KUHNE) (83).

Peut-être le pourpre rétinien (qu'il dérive ou non de ces gouttes graisseuses), est-il à rapprocher des lipochromes ; il pousse à l'extrême un des caractères familiaux ; la décoloration à la lumière.

Enfin à la classe des lipochromes se rattachent différents corps ; la tétronérythrine de Wurm, extraite du liseré rouge des yeux du faisan) assimilée à la *zoonérythrine* de KRUKENBERG, corps très répandu dans les enveloppes et la peau d'animaux inférieurs. Elle aussi se décolore par oxydation à la lumière.

Le dichroïsme habituel aux lipochromes devient un caractère essentiel ; la couleur jaune sous certaines incidences devient bleue sous certaines autres, les acides déplacent la coloration du jaune au bleu.

Inversement, la chaleur (écrevisse, homard) fait passer le pigment du bleu au rouge : la créosote agit de même (POUCHET) (122).

Nous citerons seulement les autres corps chimiques, plus ou moins incertains, appartenant à la famille des lipochromes.

\* Les chiffres en caractères gras et entre parenthèses renvoient à l'index bibliographique, page 74.

Pour KRUKENBERG et MEYER, les pigments des oiseaux dérivent tous de la fuscine (coriosulfurine) ; tels la psittacofulvine ; la combinaison de ces couleurs constitue différentes teintes.

D'autres colorants sont à rapprocher de la carotine : tel le pigment de R. BLANCHARD (*diaptomus* des Alpes) ; tel le pigment du *Pyrrhocris apterus* (PHISALIX). Une foule de pigments mal connus encombrent cette famille de noms (pelagéine, astroviolettine, astrogriséine, velleline, astroïdine, ophiurine, echinastrine, pentacrinnine, actinochromine, etc.).

La pucinine (*murex*, *jantha purpura*, limace rouge) provient d'un chromogène incolore contenu dans le mucus de la glande à pourpre et qui se colore sous l'influence des réducteurs (LETELIER).

L'autre grande classe est celle des pigments foncés ; elle paraît, du reste, également, assez peu homogène.

Ses caractères sont, surtout, des caractères négatifs d'inaltérabilité qui rendent difficile la purification de ces corps.

L'analyse spectrale ne peut donner aucun renseignement. De même, la présence du fer, qu'on a voulu ériger en caractère générique, et qui, nous le démontrerons, n'a que peu de valeur.

La *mélanine*, pigment cutané et oculaire de l'homme et d'un grand nombre d'animaux, représente l'élément causal d'un certain nombre de colorations (le roux, le châtain, le brun, le noir sont constitués par le même pigment en proportions différentes).

Les analyses chimiques sont certainement inexactes ; car, pour nous, la mélanine colore l'élément protoplasmique constituant du granule pigmentaire. Or les méthodes chimiques d'isolement ne l'en séparent pas. HUNEFELD, GMELIN, DRESSLER, HEINTZ, ROBIN ont, du reste, trouvé des écarts considérables, surtout pour le chiffre d'Az (13,77 pour SCHERER, 3,89 et 8,29 pour SCHMIDT, 13,24 pour DRESSLER et 7,10 pour HEINTZ).

L'action des réactifs (alcalis et acides forts) donne également des résultats contradictoires.

Au point de vue qui nous concerne, nous devons surtout nous préoccuper de l'action des réactifs histo-chimiques sur la pigmentation.

Pour obtenir le blanchiment d'une pièce, on emploie l'eau de chlore (MAYER), le chlorate de potasse et l'acide chlorhydrique

(solution saturée de chlorate à laquelle on ajoute quelques gouttes d'HCl);

l'eau oxygénée;

l'acide nitrique;

le bichromate de potasse et l'acide sulfurique;

le peroxyde de sodium (CARAZZI);

l'acide sulfureux (GILSON).

Nous nous sommes nous-mêmes servis parfois avec succès de l'action successive du chlorhydrate d'aniline et de l'alcool. Mais, malgré l'énergie de ces agents, la dépigmentation est rarement complète.

L'action des dissolvants (potasse, carbonates alcalins, acides forts) est décrite différemment par les auteurs, très probablement à cause des différences de solubilité de l'élément protoplasmique constituant du granule.

Le noir de seiche : mélaïne (BIZZIO, HOGGIUS) a été individualisé parce qu'il est soluble dans les carbonates alcalins. Ce caractère nous paraît secondaire et des variations plus importantes existent entre les auteurs pour un même pigment. Les analyses de VARIOT et DESFOSSES (162), celles de GIROD (64) semblent rapprocher ce pigment du pigment choroïdien. Mais de grandes variations s'observent encore. PROUT conclut à la richesse en fer des cendres : il note l'insolubilité dans  $\text{SO}^4 \text{H}^2$ . GMELIN conclut, au contraire, qu'il y a peu de fer, et que la mélaïne se dissout dans l'acide sulfurique concentrée.

On trouve, en tous cas, dans la série animale (yeux surtout) un pigment noir, identifiable avec la mélanine.

Quels rapports y a-t-il entre la mélanine et les pigments pathologiques ? Un pigment pathologique, celui des tumeurs mélaniques, paraît s'en rapprocher beaucoup. Lui aussi est profondément inattaquable ; il ne présente pas, non plus, les réactions du fer. Il ne présente aucune réaction avec le ferrocyanure ou le sulfhydrate d'ammoniaque, se dissout en totalité dans une solution concentrée de potasse, abondamment dans une solution d'ammoniaque.

Nous devons ajouter pourtant que, sur des préparations de pigment provenant des tumeurs mélaniques d'un vieux cheval blanc, pièces que nous a très aimablement procurées M. CADIOT (d'Alfort), le ferrocyanure teintait en bleu quelques rares granules,

alors que l'immense majorité des granulations ne présentait pas cette coloration.

Nous verrons, du reste, ailleurs, ce même caractère évolutif du pigment, aboutissant à des composés sans fer, ou de moins où le fer n'est plus décelable.

La grande analogie du pigment mélanique de cheval et du pigment choroidien nous permettra de substituer l'un à l'autre, dans la pratique des injections massives de pigment.

Un autre pigment pathologique, celui de la maladie d'Addison se rapproche entièrement du pigment normal.

A côté de ces pigments, d'autres ont des caractères différentiels plus accentués.

Le plus curieux est le pigment ocre du diabète bronzé, pigment bien étudié par MM. AUSCHER et LAPICQUE (8). Il est très inaltérable, et se rattache pour ces auteurs à un hydrate ferrique  $\text{Fe}^2\text{O}^3, 2\text{H}^2\text{O}$ . Mais il présente des réactions assez paradoxales : le sulfhydrate d'ammoniaque, au lieu de donner la réaction noire immédiate du sulfure de fer, agit lentement et demande, pour l'effectuer, 20 à 30 minutes. Les acides, loin de dissoudre le pigment, le précipitent des solutions dans lesquelles il est en suspension. Il est bien probable que, là encore, l'hydrate ferrique est le colorant d'une masse protoplasmique, très faible, constituant le granule et qui en masque les réactions (1).

Un autre pigment noir, plus rare, en solution dans la liqueur sodique, se fonce à l'air et perd une partie de l'intensité de sa coloration sous l'influence des réducteurs.

Le pigment des paludéens, comme un certain nombre de pigments d'origine manifestement sanguine (transformation d'ecchymoses, etc.), présente les réactions des sels de fer et une insolubilité complète dans la potasse.

(1) La partie insoluble dans l'acide chlorhydrique chaud est de  $\frac{2.5}{100}$  (flocons blanchâtres).

La perte de poids subie par calcination est de 17,5 % dont  $\frac{14}{100}$  pour l'eau si on adopte les chiffres des auteurs. D'où  $\frac{4.5}{100}$  de matières organiques étrangères.

Ce qui est peu, mais l'hydrate ferrique est très lourd, par rapport à la matière organique.

Nous avons eu l'occasion récente d'examiner plusieurs foies mélaniques de moutons venant de Russie : leurs cellules hépatiques sont infiltrées de granulations pigmentaires ; ce pigment présente les réactions du fer (ferrocyanure, sulfocyanure). Mais il faut une certaine quantité de matières pour donner une réaction sensible. Il présentait, de plus, la propriété de se décolorer complètement à 100°.

Peut-on, se basant sur les réactions du fer et sur l'insolubilité dans la potasse, distinguer les pigments pathologiques (d'origine hématique, généralement) des pigments normaux.

BRAULT (34) admet cette distinction ; mais certains faits ne nous permettent pas de nous ranger à cette opinion.

Dans le cycle de transformation de l'hémoglobine, l'hématine, pigment ferreux, se transforme en hématorporphyrine (pigment sans fer).

De même, d'après NEUMANN (116), SCHMIDT (146), le pigment ferreux perd son fer : On appelle hémosidérine (hémosiderose, UNNA) le pigment ferreux, mélanine, ce même pigment dépourvu de fer. B. SCHMIDT, introduisant, dans le sac lymphatique de la grenouille, des fragments de moelle de sureau imbibée de sang du même animal, étudiait les stades de transformation des globules rouges en pigment ; à un moment le pigment ferreux perd complètement tout le fer qu'il renferme.

Nous avons vu que sur nos préparations de pigment mélanique du cheval, quelques granules présentaient, de loin en loin, la coloration bleue par le ferrocyanure.

De même, étudiant, dans le tube digestif de la sangsue, la transformation du globule en granules pigmentaires, nous vîmes d'abord la plupart des granules devenir bleus par le ferrocyanure et l'acide chlorhydrique ; progressivement, un certain nombre ne présentaient plus les réactions du fer ; ce nombre augmentait dans les réseaux pigmentaires de la sangsue, qui, très probablement, ne sont que des lymphatiques remplis de pigment.

Cette distinction, qui serait, en certains cas, si utile, ne peut nous donner que des indications relatives. Elle ne peut pas en tous cas, nous renseigner sur l'origine hématique ou autochtone du pigment. Peut-être des arguments histo-physiologiques plaideront-ils mieux pour ou contre cette importante théorie.

## II.

*LE GRANULE PIGMENTAIRE.*

Après avoir, très sommairement, étudié les colorants, nous commencerons l'étude des parties colorées par l'élément anatomique le plus simple : par la granulation.

Une première question se pose : la granulation est-elle un élément anatomique ? N'est-elle pas, plutôt, une cristallisation spéciale intra-cellulaire des matières colorantes ? L'étude de la forme, de la couleur, des dimensions de ces granules nous permettra de résoudre ce problème.

Les granulations pigmentaires constituent la forme générale sous laquelle se présente le pigment. — Cette forme est commune aux pigments clairs (granulations jaunes constituant la sécrétion colorée de la limace, etc.) et aux pigments foncés (cellules épidermiques et dermiques pigmentées, cellules choroidiennes ; cellules de tumeurs mélaniques, etc.).

On les obtient, également, en dehors de la cellule : telle la transformation du globule sanguin en granules pigmentaires, dans le tube digestif de la sangsue.

Par contre, certaines pigmentations sont produites par la matière colorante, à l'état soluble. — Telle la sécrétion pigmentaire jaune de l'arénicole ; telle la coloration jaune du tissu adipeux de certains mammifères, etc.

Néanmoins ces colorations méritent, à peine le nom de pigments, et l'on peut dire que, presque toujours, la pigmentation est jointe à la présence de granules pigmentés.

La forme du granule est déjà très remarquable. Elle est presque toujours et uniformément ronde, quelle que soit l'espèce animale, et quelle que soit la matière chimique colorante. Que l'on ait affaire à de la mélanine, comme dans la couche basale de Malpighi, à de la mélaïne, comme dans les cellules épithéliales de la poche du noir chez les céphalopodes, au pigment hématique du foie des paludéens, au pigment ocre (hydrate ferrique) des cirrhoses pigmentaires, on observe cette même forme ronde dont les dimensions seules sont

variables. De même pour les pigments clairs : la sécrétion de la limace, le pigment des écailles et des poils de l'aile de papillon, etc. présentent cette même forme.

Inversement : étant donné un même animal, une même matière colorante, on peut trouver deux sortes de granules très différentes : chez l'homme, le pigment choroidien se présente en granules ronds : le pigment rétinien en bâtonnets allongés et effilés à leur extrémité.

Chez le cobaye (fœtus et adulte) nous avons vu, de même, ces deux formes. Chez le lapin, nous n'avons constaté que des formes rondes.

Ainsi donc, même forme dans les espèces animales très éloignées, et pour des colorants chimiques très différents ; formes différentes, dans un même organe, chez un même animal, avec une même substance colorante.

On ne comprendrait guère que ces ressemblances et ces différences fussent le fait de la cristallisation chimique.

Les *dimensions* sont généralement assez variables : ce caractère a, du reste, peu d'importance ; car on peut trouver, notamment dans les tumeurs mélaniques, des granulations voisines de taille fort différente.

La *couleur* est également variable suivant les granulations envisagées. — Nous ne reparlerons pas ici des variations chimiques très étendues de colorants pour une même forme. Mais dans un même organe, souvent dans une même cellule, certaines granulations paraissent claires, d'autres plus foncées ; d'autres enfin complètement noires.

Cette différence de teinte est souvent très frappante. Nous l'avons bien souvent constatée, pour des granulations de mêmes dimensions, sur des préparations de pigment mélanique : bien souvent, sur des membranes tendues de grenouille, certaines cellules pigmentaires présentent un grand nombre de granulations pâles, à côté d'autres beaucoup plus noires. Souvent aussi une cellule entière contient des granulations pâles ; une cellule voisine, dans un même état d'extension, des granulations foncées.

L'interprétation toute naturelle de ces variations de teinte des granulations semblables est que la granulation n'est pas tout entière constituée par une substance chimique colorante : mais qu'il

existe, dans le granule, plusieurs éléments constitutants dont les proportions peuvent varier.

1° Une matière fondamentale, de nature inconnue et probablement complexe ;

2° Une matière colorante dissoute dans l'autre ou combinée, et surajoutée en proportions variables.

Enfin les caractères tirés de la *composition chimique* des granules fournissent un argument à l'appui de l'idée que nous soutenons.

Nous voyons des granules voisins présenter des réactions différentes : l'un contient du fer, et se colore par le ferrocyanure : le voisin ne se colore pas.

Le pigment d'AUSCHER et LAPICQUE (8), constitué par un hydrate ferrique présente des réactions qui diffèrent de l'hydrate ferrique de synthèse : les acides ne le dissolvent plus : le sulfhydrate d'ammoniaque le transforme difficilement en sulfure. Ces différences tiennent probablement à la matière fondamentale du granule.

Nous avons constaté de même l'insolubilité dans l'éther des granules jaunes sécrétés par la limace : or le colorant est un lipochrome soluble dans l'éther ; c'est donc le protoplasma qui a fait obstacle à cette dissolution.

Forme, coloration, composition chimique, fournissent autant d'arguments pour nous prouver que le granule est chose complexe, qu'il entre en sa composition plusieurs substances, que c'est en somme un corps organisé, vivant ou cadavre.

Nous rejetons la théorie qui en fait une cristallisation de matières colorantes, quelque bizarres que paraissent, parfois, les cristallisations au sein de liquides organiques.

En cela, nous rapprochons le granule pigmentaire des grains colorés des végétaux.

Si la granulation nous apparaît comme une particule constituée, issue de la cellule, nous devons agiter la question de savoir si cette particule est vivante : le granule pigmentaire est-il un bioblaste ?

Lorsque, pour les premières fois, on examine des granulations pigmentaires, on est tout d'abord frappé de l'extrême vivacité de leurs mouvements. Ces mouvements semblent avoir une indépendance propre, et l'on écarte difficilement l'idée d'une vitalité spéciale à ces petits éléments.

Pour éclaircir la question, nous avons examiné des liquides, tenant en liberté ces granulations, par le procédé de la goutte pendante dont se servent les bactériologistes : tout courant étant supprimé, les mouvements spontanés semblaient persister ; l'addition d'une goutte de chloroforme faisait cesser les mouvements ; de même, celle d'une solution concentrée de sublimé.

Il semblait donc qu'il y eût là un phénomène vital extrêmement curieux.

Malheureusement, cette explication se heurta à des objections absolues, dont une seule suffit à faire rejeter l'hypothèse des mouvements spontanés : la solution, contenant des granules en suspension, fut mise à l'autoclave à 120° pendant un quart d'heure. Les mouvements ont persisté. De même, ces mouvements persistent après plusieurs mois.

De ce fait, nous concluons donc que ces mouvements sont en réalité des mouvements browniens, mais il semble que, par leur nature ou par leur forme, les granules, mieux que tout corps connu, soient susceptibles de mobilité. Cette facilité d'évolution nous permettra de comprendre combien facilement se font les mouvements des granules pigmentés à l'intérieur du protoplasma, dans les chromatoblastes de la grenouille où nous les étudierons. Elle nous explique comment, à la suite de nos injections de pigment, nous retrouvons des granulations libres dans des endroits qui nous paraissent inaccessibles, loin des vaisseaux et des leucocytes, souvent entre des fibres conjonctives, etc.

Le fait que l'on peut réaliser in vitro la transformation du globule rouge en granules pigmentaires, nous montre bien également que ce processus n'est pas un processus vital.

POUCHET (124) dit avoir suivi, sur un embryon d'éléphant conservé dans l'alcool, la transformation de la matière colorante du sang en pigment. Nous n'avons pas vérifié le même fait, mais nous avons essayé de suivre dans le tube digestif de la sangsue la transformation du sang en pigment, pensant que, peut-être, les stades progressifs de cette transformation nous fixeraient sur la genèse et sur la constitution exacte de la granulation.

Des sangsues jeûnant depuis plusieurs mois, ont été appliquées contre la veine auriculaire dénudée d'un lapin : on les détachait successivement, après quelques minutes de succion.

Successivement, on ponctionne le tube digestif des différentes sangsues, au bout de deux heures, de quatre heures, le lendemain et huit jours après. On étale le sang et on le sèche rapidement.

Dès la deuxième heure, on voit quelques granulations pigmentaires. La plupart des globules sont peu altérés. Certains présentent, à leur intérieur, un aspect granulé, mais à granulations incolores. De place en place, on voit un granule, accolé au bord d'un globule, la plupart paraissent libres.

Sur les autres sangsues, nous voyons augmenter le nombre des granules. Mais la genèse de ce fait nous échappe presque complètement ; entre le premier et le dernier anneau de la chaîne, nous avons une lacune qui n'est pas encore comblée. Nous nous proposons du reste de poursuivre cette étude.

L'apparition du granule se fait donc assez brusquement soit dans une cellule qui le sécrète, soit pendant la vie agonique d'un globule rouge (sangsue) soit peut-être même après la mort du globule (fait de POUCHET). La fragmentation du globule en granulations se fait pour ainsi dire mécaniquement, puisqu'elle se réalise, même après la mort.

Il semble que, brusquement, une granulation puisse se colorer ; peut-être cela se fait-il aux dépens d'une matière chromogène qui s'oxyde ? (1).

Mais il semble aussi, qu'il puisse exister, à l'origine de la pigmentation, une première phase d'imprégnation par des colorants solubles qui se fixent ultérieurement dans les granulations.

C'est cette transformation dont nous avons pu ébaucher l'étude sur des ovaires de grenouille verte, pendant les mois d'août et de septembre.

L'ovaire, au début de la maturation de l'œuf, nous présente une teinte blanchâtre uniforme.

Puis peu à peu, on voit les œufs se foncer ; ils grossissent, en prenant une teinte jaune légèrement brunâtre, uniforme. Si nous sacrifions des femelles un peu plus tard, nous voyons un des côtés de l'œuf foncé, l'autre clair ; en même temps, apparaissent de place en place, et

(1) A l'appui de cette hypothèse nous citerons que nous avons constaté le riche pouvoir oxydant de la rénine, au moyen du paraphénylene-diamine et de l'aldéhyde salicylique.

surtout à la périphérie de l'ovaire, des grains très noirs, plus petits que les autres ovules, qui, à la loupe, ont une apparence irrégulière et anguleuse. Ces grains paraissent être des ovules arrêtés dans leur développement, déformés, et surchargés de pigment.

Tandis qu'au microscope, nous ne trouvions dans les œufs brunissant légèrement aucune granulation pigmentaire, nous en trouvions au contraire abondamment un peu plus tard. Là encore le chaînon intermédiaire nous manque ; mais l'œuf était déjà coloré qu'il ne présentait pas encore de granulations.

Quant au phénomène des grains noirs dégénérés, ces grains ont-ils fixé le pigment parce qu'ils étaient dégénérés ? Sont-ils au contraire, dégénérés par suite de la surcharge pigmentaire ? Cette hypothèse serait pour nous la bonne, car nous avons cherché à traumatiser, après laparotomie, des ovules de grenouille sans pouvoir déterminer à leur niveau aucune surcharge pigmentaire.

Il est probable que l'atrophie de l'ovule provient de la surcharge pigmentaire ; l'ovule disparaît en temps qu'ovule et devient un magasin de pigment, peut-être utilisable pour les autres ovules.

Cherchant à déterminer les *conditions d'origine* du granule pigmentaire, nous avons abouti à des conclusions un peu incertaines ; l'origine aux dépens du sang, suivie sur le tube digestif de la sangsue ; d'autre part l'origine autochtome observée sur les ovules de grenouille nous ont donné des renseignements, mais incomplets.

Si nous cherchons à déterminer les *conditions de disparition* du granule, nous nous heurtons à d'autres difficultés.

Nous avons vu, au point de vue chimique, la grande résistance du granule aux agents les plus énergiques. Le chlore, l'acide sulfurique, l'eau oxygénée en viennent difficilement à bout.

Il semble bien qu'au point de vue biologique, la transformation soit également fort difficile, et le plus souvent, c'est grâce aux leucocytes que peut se faire la disparition du pigment.

Nous verrons que pour la peau, si le rôle d'apport du pigment par les leucocytes est contestable, le départ par ce mécanisme est indéniable.

A la suite d'injections massives de pigment, nous verrons que la plus grande partie de la résorption se fait par les leucocytes. Nous

verrons aussi qu'une partie semble rester libre et circuler facilement, charriée par les courants. Nous verrons des cas de fixation au niveau des capsules surrénales ; or, dans les leucocytes d'une part, dans les cellules capsulaires de l'autre, nous avons assisté à ce fait :

Les grains de pigment semblent devenir moins nets, leur teinte s'atténue peu à peu, et, généralement, il arrive, lorsqu'on ne s'est pas servi d'une injection massive, que, très rapidement, on ne retrouve plus le pigment injecté. Dans les capsules surrénales, il semble que l'on voit encore des restes de granulations noires, moins colorées et moins nettes, donnant l'impression d'une transformation et d'une disparition.

De même, il nous est arrivé d'injecter sous la peau des doses massives de pigment, cette injection s'infectait et donnait naissance à un abcès. Or quelques jours après, on était obligé d'inciser cet abcès ou de sacrifier l'animal ; le pus était à peine teinté ; on ne retrouvait, au microscope que des restes de granules. Dans le reste du corps, on n'en voyait pas trace, et on se demandait ce qu'avaient bien pu devenir ces masses énormes de pigment ; elles avaient été très probablement transformées et détruites, soit par les leucocytes accourus, soit par les agents de la suppuration.

Si le granule se transforme par une sorte de digestion cellulaire, fait intéressant si on le compare à l'inaltérabilité du granule par les agents chimiques, il s'élimine également tel quel, sans transformations, par l'intestin ou par les reins ; il se fixe enfin tel quel dans certains organes.

D'où vient la forme granulée du pigment, quel est son rôle ? Nous n'en savons rien : peut-être est-ce sous cette forme qu'il est le plus mobile, peut-être absorbe-t-il mieux la lumière ; peut-être aussi, étant ainsi insoluble est-il moins toxique pour la cellule. Car nous savons combien nocives sont généralement les matières colorantes intra-organiques.

---

## III.

*LA CELLULE PIGMENTAIRE.***a. Mammifères.**

Nous aborderons, maintenant, un élément anatomique plus complexe : la cellule pigmentaire.

Deux systèmes anatomiques présentent, surtout, une localisation du pigment : la peau, avec ses phanères, et l'œil.

La peau est plus ou moins pigmentée : celle de l'homme blanc ne diffère de celle du nègre que par la quantité des granulations :

Les différentes parties en sont différemment pigmentées (scrotum, ligne blanche, aréole du sein, etc.).

Chez l'animal, nous avons étudié surtout la peau du cobaye, principalement aux zones limites des parties pigmentées.

Sur une coupe de peau, nous distinguons immédiatement :

1° Une pigmentation épidermique ;

2° Une pigmentation dermique.

Des formations spéciales dans l'épiderme, attribuées généralement aux cellules dermiques, marquent un trait d'union entre ces deux pigmentations.

Le pigment de l'épiderme, s'il est en minime quantité, se constate, uniquement, dans les cellules de la couche profonde génératrice. S'il est plus abondant, les cellules du corps muqueux en contiennent jusqu'au stratum lucidum.

Mais, d'une manière générale, la pigmentation est d'autant plus rare qu'on s'éloigne davantage de la couche génératrice. Elle cesse, à peu près complètement, là où commence l'eleidine. UNNA (159) a parfaitement raison de distinguer la pigmentation vraie de la couleur de la couche cornée (hornfarbe). Mais très certainement, on rencontre du pigment vrai dans les couches épidermiques les plus superficielles (BLASCHKO) (20).

Ce pigment superficiel est peu abondant chez l'homme : nous en avons cherché, en vain, dans les squames (scarlatine) qui, du reste paraissent décolorées ; chez le cobaye, nous avons trouvé une pigmen-

tation beaucoup plus intense des couches cornées, surtout dans certains cas de rénovation rapide (greffes) ou dans certaines régions (peau de l'oreille) où l'épiderme est presque accolé au cartilage, où la circulation lymphatique et le transport leucocytaire étant restreints, la desquamation du pigment se fait, d'une façon, en quelque sorte, vicariante.

Quoi qu'il en soit, la couche génératrice est bourrée de pigment, et la quantité éliminée, tant par desquamation, que par résorption vers le derme, paraît en disproportion avec la grande quantité des granulations.

Quel *siège* occupent les granulations dans les cellules ? Elles se groupent, de préférence, autour du noyau, qu'elles masquent, parfois, complètement, mais se répartissent néanmoins dans tout le corps cellulaire.

AEBY (4) note la disposition en calottes, aux deux pôles de la cellule ; d'après NUSSBAUM, cette disposition précéderait la division cellulaire, puis le pigment viendrait se grouper autour de la plaque équatoriale : cette plaque compacte se ramollit ensuite et laisse apparaître la chromatine du noyau ; le pigment revient à l'état diffus pendant le repos de la cellule.

À côté des cellules épidermiques pigmentées, on voit des figures étoilées, rameuses, signalées depuis longtemps. (G. SIMON, 1841, embryon de cochon ; REMAK, embryon humain). Certains auteurs en font des cellules dermiques (KODIS, JARISCH (77), KROMAYER, AUDRY) (9).

Il semble bien que tous ces cas ne soient pas comparables :

La juxtaposition des cellules épidermiques pigmentées profondes, vues à travers les interstices des cellules plus superficielles explique certaines de ces figures. D'autres figures semblent se rattacher à une origine épithéliale.

D'autres, enfin, semblent être des cellules conjonctives, les unes situées sous la vitrée et envoyant des prolongements intercellulaires dans l'épiderme, les autres semblent avoir pénétré dans l'épiderme même (KOLLIKER (84), HALPERN (69), CASPARY (37), EHRLMANN (48), KARG (80), etc.).

Nous avons rencontré ces corps, avec une netteté parfaite, dans des coupes de nœvi pigmentaires. Ils ressemblent, absolument, à d'autres corps situés dans le derme et à vastes prolongements.

La question de savoir si l'on trouve dans l'épiderme des granulations libres nous paraît devoir rester en suspens.

Le *derme* présente, généralement, des cellules pigmentaires. Ces cellules ont, tantôt la forme de gros amas ayant à peine un aspect cellulaire, tantôt celle de cellules conjonctives fixes étoilées, à fins prolongements.

AUDRY et LACROIX (9) assimilent certaines de ces cellules à des clasmatoctes, c'est-à-dire à des cellules migratrices fixées et émiettées (RANVIER). Il est certain que, suivant la remarque de KROMAYER, elles ne présentent aucun caractère des éléments en migration, et l'hypothèse de leur nature clasmatoctaire est fort séduisante.

Y a-t-il des éléments plus individualisés, répondant à de véritables chromatoblastes? EHIRMANN (49), RAYMOND (144) en ont émis l'ingénieuse hypothèse. RAYMOND a même tenté d'expliquer la pigmentation des Addisoniens par la paralysie de ces chromatoblastes; mais cette pigmentation est également épidermique et la paralysie des cellules épidermiques n'en rendrait aucun compte. Il ne semble pas, du reste, se trouver, dans le derme, de cellules, mobiles sous l'influence d'une excitation, comme l'implique toute définition des chromatoblastes. Cette hypothèse ingénieuse demande une démonstration.

Enfin, il existe souvent, dans le derme, des granulations libres, parfois en rangées linéaires, parfois en tout petits amas. Elles sont généralement distribuées le long des faisceaux conjonctifs, parallèlement aux vaisseaux. Souvent aussi, ce qu'on prend pour des granulations libres n'est que la pigmentation des prolongements des cellules dermiques étoilées.

Nous voyons donc du pigment, d'une part dans les cellules épidermiques, d'autre part dans les cellules fixes du derme. Certains éléments, de nature incertaine, semblent relier l'un à l'autre.

Quels rapports présentent, entre elles, les pigmentations épidermique et dermique?

Pour les uns, le pigment épidermique est amené par les cellules mobiles: la pigmentation du derme est une première étape de cet apport pigmentaire.

Pour les autres, le pigment naît sur place: c'est une sécrétion des

cellules épidermiques : la pigmentation du derme est secondaire : c'est la première étape de l'évacuation du pigment.

Enfin une théorie éclectique admet que le pigment épithélial est d'origine autochtone, que le pigment du derme naît également sur place dans les cellules fixes ; qu'il s'agit là d'une sécrétion générale ; à côté de ces formations indépendantes, il est des formes de transport, surtout de résorption. Nous développerons les arguments qui nous font préférer cette dernière hypothèse.

Y a-t-il une pigmentation épidermique sans pigmentation dermique ? Certainement : MERTSCHING (101), RECKLINGHAUSEN (133), NEELSEN, WALDEYER (169), AUDRY (9) en ont cité des exemples. Nous en donnerons, plus loin, maint exemple personnel.

Y a-t-il une pigmentation dermique sans pigmentation épidermique ? Certainement : nous avons eu l'occasion de voir un *nœvus* où toute la pigmentation était dermique. Presque toutes nos greffes en résorption, n'avaient plus de pigment dans l'épiderme, mais par contre, en conservaient dans le derme. Nos greffes de pigment choroidien donnaient uniquement des cellules pigmentées dermiques.

Donc, à côté d'une pigmentation uniquement épidermique, nous avons une pigmentation uniquement dermique.

Par où commence la pigmentation ? Est-elle d'emblée épidermique ou dermique ?

REITTERER (139) a examiné l'extrémité digitale d'un fœtus d'âne de 8 cent. de long (3<sup>e</sup> mois de la gestation). Certaines cellules épithéliales cubiques de la couche profonde, mais non toutes, présentaient quelques granulations pigmentaires : la première assise de cellules polyédriques présentait encore quelques granulations ; les couches superficielles n'en avaient aucune : le derme était lisse et ne montrait ni cellule ni granulation pigmentaire. De même sur un fœtus de cheval de 22 cent.

GARCIA (60) a fait les mêmes constatations.

Nous avons vérifié le fait sur un fœtus de cobaye. Des fœtus de lapin nous ont présenté une pigmentation localisée uniquement aux poils.

Nous avons employé, avec M<sup>lle</sup> CL. DEFLANDRE (35), deux autres méthodes qui nous ont conduits au même résultat. Elles nous ont permis, en outre, de comprendre comment la pigmentation pouvait

devenir, ultérieurement, dermique, et comment aussi, dans certains cas, elle pourrait être dermique d'emblée.

La première méthode que nous avons employée, M<sup>lle</sup> DEFLANDRE et moi, est celle des greffes pigmentées. Nous l'étudierons spécialement plus tard ; qu'il nous suffise de dire, ici, qu'un mince lambeau d'épiderme noir, greffé sur la peau blanche du cobaye, donne une greffe noire en extension rapide : le fait de la transplantation d'une cellule épidermique noire a donc suffi pour assurer la sécrétion pigmentaire.

Si nous examinons ces greffes au microscope, nous trouvons au début une pigmentation *uniquement épidermique*, localisée à la couche génératrice.

Une greffe plus âgée, nous montre une infiltration du côté des couches épidermiques superficielles.

Nous voyons de plus apparaître dans le derme, les cellules pigmentées : les poils deviennent noirs. Si nos greffes restent en extension, la double pigmentation se développe et persiste.

Si elles rétrocedent, nous ne trouvons plus, au bout d'un certain temps, qu'une pigmentation dermique qui, finalement, disparaît elle aussi.

Enfin, dans deux cas, nous avons assisté à ce fait singulier, que des poils noirs se développaient sur la greffe en voie d'atrophie, et restaient bientôt l'unique partie pigmentée de l'ancienne greffe.

Par contre, les greffes cutanées que nous avons réalisées avec des cellules choroïdiennes, nous ont présenté, d'emblée, une pigmentation *uniquement dermique*.

La deuxième méthode, employée par nous, est l'examen des limites des zones pigmentées sur un animal bigarré. Cette limite nous présente, d'abord, une zone très noire, à pigmentation épidermique et dermique, à poils noirs ; puis une deuxième zone à pigmentation épidermique seule : les poils poussent blancs : le derme n'offre pas de pigment. Enfin les cellules épidermiques pigmentées sont de plus en plus rares, et disparaissent complètement.

Nous concluons donc sur ce point :

1° Que la pigmentation épidermique est primitive et peut se rencontrer seule ou s'associer secondairement une pigmentation dermique ;

2° Que la pigmentation dermique peut être également primitive ; mais qu'alors, elle reste isolée et qu'une pigmentation épidermique ne lui succède pas ;

3° Parfois la pigmentation épidermique primitive disparaît ; elle peut disparaître, alors, avant la pigmentation dermique qui semble ainsi, à tort, isolée et primitive. L'inverse ne s'observe jamais.

De la théorie concernant les rapports pigmentaires du derme et de l'épiderme, dépend le sort d'une autre théorie, celle de l'origine autochtone ou de l'origine hématiche du pigment.

Il est bien certain que, puisqu'on peut observer la naissance sur place des granulations pigmentaires, elles ne dérivent pas forcément d'une transformation sanguine. A côté de cas très nets de pigments hématiques, il en est donc d'autres, non moins nets, de pigments cellulaires non dérivés directement du sang.

La pigmentation du poil nous offre les mêmes théories et les mêmes considérations.

KÖLLIKER (84) distingue dans le poil un pigment granulé, et un pigment diffus. BOCCARDI et ARENA (19) pensent que le premier résulte de la déshydratation du second.

Nous trouvons : 1° la théorie de l'origine épithéliale autochtone du pigment (WALDEYER (169), POST (126), SCHWALBE (150), etc.) ; 2° la théorie de l'origine mésodermique aux dépens des éléments de la papille (V. EBNER (46), RICHL (143), KARG (80), etc.).

RETTNER (139) a montré que la pigmentation des poils précédait la pigmentation dermique.

Nous avons examiné des fœtus de lapin, où la pigmentation du poil existait seule, sans pigmentation, ni de l'épiderme ni du derme. Nous savons, du reste, que chez certains animaux se fait cette dissociation entre la couleur de la peau et celle des phanères : certains animaux à peau noire présentent des phanères blancs (cheval arabe, poule nègre, etc.), d'autres à peau blanche présentent des phanères colorés (homme, paon, faisan, etc.).

SCHWALBE (150), examinant le renouvellement du poil blanc d'hiver de l'hermine, POST (126) le renouvellement des cheveux et des cils du nouveau-né, ont montré que le nouveau poil se forme aux dépens d'un bourgeon épithélial de l'ancien poil ; ce bourgeon possède seul du pigment.

Là encore, la théorie de l'origine autochtone du pigment paraît hors de conteste.

Sans entrer dans le détail nous devons dire quelques mots du pigment de l'œil. Sans en avoir fait une étude spéciale, nous l'avons, en effet, utilisé plusieurs fois pour des injections ou des greffes.

Dans l'œil comme dans la peau, nous trouvons un pigment épithélial et un pigment conjonctif : nous avons les pigments rétinien et choroïdien, comme nous avons les pigments épidermique et dermique.

Le pigment rétinien tapisse la face intime de l'uvée : il appartient à la rétine. Comme cette couche reste adhérente à la choroïde, lorsqu'on arrache la rétine, on croyait autrefois qu'elle appartenait à cette membrane. Mais des prolongements fins, ciliés, que les cellules pigmentaires envoient entre les cônes et les bâtonnets, la relie à la rétine.

Dans ces prolongements sont les petits bâtonnets pigmentaires; au niveau des corps ciliaires, l'épithélium est plus fortement pigmenté : sur l'iris, les deux feuillets rétiniens sont infiltrés de pigment.

Ces cellules sont polygonales à cinq ou six côtés. Elles dessinent, dans leur ensemble, une mosaïque. Sur les coupes perpendiculaires à la surface de la rétine, on constate : une extrémité externe dépourvue de pigment ; un noyau aplati transversalement ; autour de lui, un certain nombre de granules réfringents (grains aleuronoïdes de BOLL); une extrémité interne fortement pigmentée, se résolvant en une multitude de prolongements qui forment un écran aux bâtonnets et aux cônes :

Si la rétine est frappée de rayons lumineux, les granules des parties postérieures s'avancent dans les prolongements : pendant ce temps, les bâtonnets et les cônes subissent un raccourcissement (ANGELUCCI (10), KUHNE (83), RANVIER (132).

Les cellules choroïdiennes sont des cellules ramifiées, de nature conjonctive, contenant des granulations rondes.

Le pigment est-il primitivement épithélial ou conjonctif ?

JÆGER, étudiant les kératites expérimentales, trouve du pigment, d'abord dans les cellules superficielles de la cornée, sans que l'épithélium en présentât, ultérieurement dans les deux ordres de cellules ; enfin, au bout d'un an ; il n'en trouve que dans l'épithélium.

L'étude de l'apparition du pigment dans les membranes de l'œil n'est pas d'accord avec ces faits.

REAL-Y-BEYRO (138) a montré que le pigment apparaît d'abord dans les cellules épithéliales du feuillet proximal de la rétine.

Nos greffes cutanées de pigment choroidien ne nous ont, d'autre part, jamais donné qu'une pigmentation des cellules conjonctives.

Il semble donc résulter de ces faits que les cellules épithéliales et conjonctives sont l'une et l'autre aptes à faire du pigment et qu'une filiation entre la pigmentation de ces deux sortes de cellules ne soit pas indispensable.

### B. Batraciens et Poissons

Les quelques mots que nous avons dits des cellules rétiniennees à granulations mobiles, peuvent servir de transition entre l'étude des cellules pigmentaires fixes des mammifères et celle des chromoblastes mobiles des batraciens et des poissons.

Au point de vue du développement, EHRMANN (45) a noté les phases suivantes que nous avons vérifiées sur les larves de batraciens ;

1° Il trouve du pigment dans toutes les couches cellulaires de l'épiderme : le chorion est libre ;

2° Les couches épidermiques basales sont libres de pigment : les supérieures sont pigmentées ; entre les cellules pigmentées et apigmentées, on voit des corps cellulaires à prolongements tournés vers l'extérieur : pendant ce stade, le pigment pénètre dans le chorion ;

3° Puis les couches cellulaires de l'épiderme deviennent libres de pigment : le chorion en est infiltré.

Chez l'adulte, sur un tissu transparent (membrane interdigitale de la grenouille), on voit une couche superficielle de cellules, avec une faible répartition régulière de pigment. Au-dessous, apparaissent les cellules noires ramifiées : suivant le moment de l'examen, ces cellules sont pelotonnées en boules foncées légèrement anguleuses, ou au contraire, elles poussent des prolongements richement ramifiés, dont les extrémités s'emmêlent et teignent en noir toute la préparation. A côté de ces cellules noires, d'autres cellules, à pigment clair, ramifiées abondamment, alternent avec elles : le jeu de la rétraction ou de l'expansion des cellules noires découvre ou couvre

le champ jaune des cellules claires. Suivant la jolie comparaison de PAUL BERT, l'impression générale double, résultant du jeu de ces cellules, est comparable à celle d'une place publique couverte de parapluies jaunes et noirs qu'on ouvrirait et fermerait alternativement.

Sur une coupe de peau de grenouille, ces cellules sont sous l'épiderme : elles poussent vers l'extérieur des prolongements, parfois ramifiés, qui passent entre les cellules superficielles.

Le noyau de ces cellules est assez difficile à mettre en évidence : chez la grenouille on n'en voit qu'un. Chez les poissons, SOLGER (155) en a vu un ou deux, et même bien davantage, jusqu'à 6 (brochet). Il compare cette abondance de noyaux à celle des leucocytes multinucléaires et des ostéoclastes.

ZIMMERMANN (180), étudiant l'archiplasma, le trouve plus développé que partout ailleurs : il décrit une sphère attractive, de la périphérie de laquelle rayonnent dans toutes les directions des fibrilles archiplasmatiques. Pourtant l'amas archiplasmatique central est allongé en « bâtonnet central » chez *Sargus annularis*.

Chez *Blennius trigloïdes*, un réseau à larges mailles remplace le corps ou bâtonnet central : de là partent les irradiations.

Chez *Fierasfer acus*, l'archiplasma central est encore réticulé mais le réseau est moins bien limité vis-à-vis du spongioplasma ambiant. Il n'en part pas de radiations.

Nous avons vu, chez la grenouille, que le protoplasma se ramifie à la périphérie, en constituant des prolongements multiples. Ces prolongements s'étendent fort loin, sur une cellule bien épanouie. Ils donnent parfois l'apparence trompeuse d'un réseau anastomotique.

Souvent aussi les prolongements sont fragmentés ; on voit des boyaux rectilignes, parfois bifurqués, ne paraissant se rattacher par quoi que ce soit au corps cellulaire. Ces grains pigmentaires, en boyaux ou en groupements isolés, éveillent ainsi l'idée d'une clasmatose : on pense à des cellules égrenant leur contenu dans le tissu ambiant. Mais cette vue théorique est inexacte.

Ces figures apparaissent surtout sur les membranes minces tendues (mésentère, etc.) de la grenouille.

Si on essaye de colorer par les réactifs usuels, le protoplasma de ces îlots, et de voir ainsi s'ils se rattachent au corps cellulaire, on n'y peut parvenir.

Pour démontrer l'existence de ce protoplasma d'union, nous avons suivi, à l'état vivant, les transformations des chromoblastes : on peut, en provoquant des changements brusques dans la forme de ces cellules, suivre sous le microscope les phases de leur genèse et rattacher ces formes les unes aux autres.

Un certain nombre de réactifs physiques (lumière, chaleur) déterminent le retrait des chromoblastes. Ils sont assez difficiles à employer sur la platine du microscope.

Nous nous sommes surtout servis de réactifs chimiques dont nous étudierons plus loin l'action en détail.

Nous avons constaté, par hasard, que le chlorhydrate d'aniline amenait assez rapidement le retrait des chromoblastes, et faisait apparaître pour la grenouille, une teinte vert jaune accentuée. Une injection de quelques gouttes d'une solution à 5% de chlorhydrate d'aniline amène ce changement en trente minutes environ. La grenouille, abandonnée à elle-même reprend, en quelques heures, sa couleur normale.

On peut accélérer le retour à l'état d'extension en se servant d'un autre réactif : une grenouille qui respire quelques vapeurs de nitrite d'amyle ou qui en a reçu une injection de quelques gouttes dans le sac lymphatique dorsal devient rapidement foncée, en même temps que ses chromoblastes noirs s'étendent en multiples ramifications. Cette action s'exerce en un quart d'heure environ.

Telle est donc la technique que nous avons employée :

On tend sur une plaque de liège trouée une membrane interdigitale de grenouille vivante : on fixe un point facile à repérer. On fait alors, suivant que la grenouille est foncée ou claire, une injection, dans le sac lymphatique dorsal, de chlorhydrate d'aniline ou de nitrite d'amyle : on suit, au microscope, la rétraction, l'expansion des prolongements pigmentés. Si c'est une grenouille foncée que l'on éclaire par le chlorhydrate d'aniline, on assiste aux faits suivants : la complexité presque inextricable des prolongements s'éclaircit rapidement ; au bout d'une demi-heure environ, les prolongements sont plus nets : en même temps, se font, de place en place, des interruptions brusques, sur lesquelles aucun auteur ne paraît avoir insisté. Ces interruptions sont de plus en plus considérables. On a alors l'aspect d'une cellule centrale, polygonale, mais tendant à rentrer ses angles. Puis, de place en place, sur le trajet de l'ancien

prolongement, se voient des tronçons pigmentaires paraissant entièrement détachés de la cellule. Plusieurs paquets granuleux sont ainsi



Fig. 1. — Croquis successifs, à la chambre claire, d'un chromoblaste (membrane interdigitale de grenouille).

A 2 h. 50: Injection de chlorhydrate d'aniline: Rétraction des chromoblastes.

A 4 h.: Injection de nitrite d'amyle: Expansion des chromoblastes.

On peut voir la pseudo-segmentation des prolongements et la marche centripète, puis centrifuge des granules.

égrenés. Rien ne paraît les rattacher les uns aux autres. Telle est la genèse des formes que nous avons décrites tout à l'heure.

Souvent, le phénomène s'arrête là : l'effet du réactif est fini : peu à peu, les boyaux granuleux se rattachent les uns aux autres et au corps cellulaire central. Au bout de quelques heures, la cellule a repris son extension initiale.

Si la dose est plus forte, la fragmentation des prolongements continue : on assiste alors au phénomène suivant :

Un amas pigmentaire isolé semble diminuer de longueur ; en même temps, l'amas le plus voisin dans une direction centripète paraît augmenter d'autant. Quelques minutes après, cet amas, à son tour paraît diminuer et l'amas suivant augmenter d'autant. Les amas pigmentaires se passent leurs granulations par petits paquets jusqu'à ce qu'elles atteignent le corps central de la cellule.

A mesure que s'avance le processus, les amas pigmentaires s'éclaircissent et diminuent : certains disparaissent complètement : le corps même de la cellule augmente de dimensions, fonce beaucoup ; arrondit ses angles. Puis, à un moment donné, les prolongements ne sont plus indiqués par leurs amas pigmentaires, on n'a plus qu'un corps cellulaire massif, très foncé, à dentelures grossières, et qui s'est parfois légèrement déplacé par rapport à la position initiale.

Si on attend le retour à l'état d'extension, ou si pour hâter le phénomène, on fait agir le nitrite d'amyle, on voit, de cette cellule presque sphérique, partir à nouveau des prolongements : généralement les dessins successifs de la cellule montrent que les nouveaux prolongements occupent la place des anciens : par endroits, cependant, les formes sont différentes : à la place d'un prolongement, il en naît deux ou trois. Peu à peu la cellule étend, de nouveau, ses prolongements, et la double transformation est terminée.

La dynamique cellulaire ainsi étudiée, nous permet de trancher certaines questions discutées par les différents auteurs.

Il est clair que, dans un premier stade, la partie protoplasmique persiste, puisqu'elle est indiquée par les jalons pigmentaires qu'elle a laissés en route. Elle persiste évidemment, puisqu'on assiste au transbordement progressif des granules, d'un amas à l'amas suivant. Elle doit donc rester en place au moins jusqu'au départ du dernier granule pigmentaire. Et pourtant ces parties sont impossibles à colorer !

Il ne s'agit donc pas ici de rétraction de prolongements amœboïdes, mais d'un transport de granules à l'intérieur de la cellule, et de cela, nous sommes certains, jusqu'au départ du dernier granule. Mais après ? les granules une fois évacués, les prolongements restent-ils en place, ou rentrent-ils à leur tour ? Un fait viendrait à l'appui de la deuxième hypothèse : nous avons pu observer plusieurs cas où le prolongement nouveau ne partait pas absolument du même point que l'ancien, et mieux, où plusieurs prolongements remplaçaient un seul ancien rentré dans la cellule.

Si donc, le plus souvent, les nouveaux prolongements sont superposables aux anciens, cela vient de ce que la voie est déjà frayée, la place libre et que le nouveau prolongement suit ainsi tout naturellement la route de l'ancien.

Des faits paraissent cependant en désaccord avec cette rétraction des prolongements, une fois vidés de leurs granules pigmentaires : telle l'imprégnation rapide des terminaisons nerveuses par la méthode GOLGI, RAMON-Y-CAJAL.

Ces nerfs ont été longtemps supposés, sans démonstration. Par la méthode de l'or, LEYDIG (92), EHLMANN (49), SCHÖBE, LODE, avaient trouvé que les nerfs pénètrent dans les chromoblastes.

RETZIUS (145) et surtout BALLOWITZ (12) sur les poissons, établissent le trajet terminal de ces nerfs.

BALLOWITZ montre, sur le brochet et la perche en particulier, que chaque chromoblaste reçoit des fibrilles en nombre variable, quelquefois un ou deux, parfois un nombre si considérable qu'on ne peut les déterminer.

Un nerf peut fournir successivement des rameaux, à une série de cellules : jamais on n'a observé d'amas ganglionnaire : les nerfs abordent les chromoblastes et se divisent dichotomiquement : un réseau s'applique ainsi sur chaque face de la cellule qui se trouve logée entre deux flexus s'envoyant des anastomoses au travers du corps cellulaire.

Il existe des anastomoses entre certaines fibrilles : les extrémités sont toujours libres.

L'ensemble constitue avec le chromoblaste une véritable plaque nerveuse terminale.

Or quand les cellules sont rétractées, les fibrilles nerveuses restent en relation avec la partie protoplasmique des prolongements :

ces fibrilles sont probablement en rapport intime avec le protoplasma, et même sont plongées dans son épaisseur, tout en restant indépendantes de lui.

EBERTH et BUNGE (185) sont arrivés à des résultats analogues.

On est, *a priori*, très surpris de pareils faits : la disproportion énorme entre la pauvreté et la richesse en fibrilles de deux cellules voisines ne s'explique pas logiquement, et peut-être la méthode n'est-elle pas parfaite.

En tous cas, si les terminaisons nerveuses pénètrent le protoplasma et qu'elles restent en place, après retrait des granules pigmentés, cela semblerait prouver que, même après départ du dernier granule, le prolongement cellulaire reste épanoui.

Nous l'avons démontré pour la première phase de retrait. La deuxième phase reste pour nous encore incertaine.

Le fait du transport pigmentaire dans le protoplasma est un fait analogue à celui que se passe dans les cellules rétinienne.

Peut-être même, les grains paraissant isolés de certaines cellules (cellules conjonctives, clasmatoctes), leur sont-ils rattachés par un prolongement protoplasmique, non colorable également

---

## DEUXIÈME PARTIE.

### I.

#### *INFLUENCE DE LA GRANULATION PIGMENTAIRE.*

(INJECTIONS DE PIGMENTS).

Dans une première partie, anatomique, nous avons étudié l'élément de la coloration, sa forme, sa répartition. Allant du simple au composé, nous avons étudié successivement le colorant, le granule, la cellule.

Nous aborderons, maintenant, une autre partie anatomo-physiologique, où nous nous efforcerons de préciser, par l'expérimentation, le rôle que jouent le colorant, le granule, la cellule ; l'influence du système nerveux et des divers organes.

Le rôle que jouent le colorant et le granule sera étudié par la méthode des injections pigmentées : étant donné un organisme, qu'advient-il si on lui procure artificiellement tel dose de pigment ?

Où ce pigment se fixe-t-il, s'élimine-t-il, se décolore-t-il ?

Telles sont les questions que nous avons soulevées, sinon résolues.

La technique de nos expériences est la suivante : on peut faire un extrait pigmenté de plusieurs manières : le pigment noir, employé par nous presque uniquement, ne peut être extrait de la peau. On peut, par contre, l'extraire de l'œil, des tumeurs mélaniques, ou de la poche du noir de la seiche.

Pour l'extraire de l'œil, on procède de la manière suivante : l'œil, étant retiré aussitôt après la mort de l'animal, est ouvert suivant l'équateur avec des ciseaux aseptiques : chaque calotte hémisphérique est alors raclée, dans un godet aseptique, avec une lame de platine flambée : de même de la face postérieure de l'iris. Avec des pinces, on enlève le cristallin et toutes les parcelles volumineuses ;

l'humeur aqueuse, tenant en suspension le pigment, est aspirée dans une pipette stérile et injectée aussitôt dans le péritoine ou dans le tissu cellulaire sous-cutané ; l'émulsion n'est pas assez fine pour que l'on puisse se servir de la voie veineuse : on aurait certainement des embolies et des accidents rapides.

L'injection du pigment extrait de tumeurs mélaniques, offre, au point de vue pratique, de grands avantages : au point de vue théorique, cette technique prête le flanc à plusieurs objections : le pigment semble bien être de même nature que celle de l'œil ou de la peau. Mais l'extrait de la tumeur doit contenir des substances toxiques autres que les substances colorées.

De plus, il n'est pas certain que nous n'ayions pas affaire à une maladie parasitaire : la mélanose du vieux cheval blanc, dont nous nous sommes servis, a été, maintes fois, inoculée au porteur sans résultat.

De même de l'inoculation faite par nous à d'autres animaux d'espèce différente (lapin, cobaye, chien).

D'autre part, les cultures que nous avons faites sur divers milieux, sont restées stériles.

Pourtant JURGENS (76) prétend avoir inoculé et même cultivé le parasite de certaines de ces tumeurs. Contentons-nous donc de relater l'échec auquel nous avons abouti. Dans les injections de tumeurs, nous n'aurons à considérer que la pigmentation. N'ayant pas obtenu de tissu pathologique, nous n'aurons pas à invoquer l'inoculation du parasite supposé.

Du reste, l'extrait aqueux que nous en avons fait en coupant et broyant des fragments de tumeurs, n'a été que dans quelques cas employé sous cette forme. Pour le conserver, nous avons, d'une part, additionné la solution de substances antiseptiques (essence de cannelle, etc), d'autre part, nous avons fait passer d'autres extraits à l'autoclave à 120° pendant un quart d'heure.

Nous n'injections sûrement ainsi les granules qu'en tant que corps chimiques inertes.

Le noir de seiche peut se trouver dans le commerce, mais difficilement. Cette difficulté nous a empêché de nous en servir, jusqu'à présent, comme nous l'eussions désiré.

L'injection a été faite de diverses manières : par voie sous-cutanée ; par voie intrapéritonéale ; par injection intraveineuse.

Nous nous sommes servis pour les deux premières voies de pigment choroïdien et de pigment de cheval mélanique.

### *I. Injection intraveineuse :*

L'injection intraveineuse met immédiatement en circulation des masses considérables de pigment.

Le danger est la production de petites embolies, peut-être même de coagulations intravasculaires, qui peuvent modifier certains résultats.

Cette injection agit, d'une part comme agirait toute injection de particules extrêmement fines, d'autre part aussi par un facteur mal défini (chimiotactisme, affinités cellulaires spéciales) propre à la nature du granule pigmenté.

Les deux actions sont intéressantes à étudier.

Il serait en effet difficile de trouver un autre corps inerte aussi petit et aussi mobilisable, pour constater l'effet du transport et de la rétention de particules fines. Or il est intéressant, à plus d'un titre, de pouvoir noter la fixation de ces particules et de les comparer aux fixations de micro-organismes consécutives aux injections intraveineuses de leurs cultures.

En tant que pigment, la brusque surcharge du sang, permet de saisir des voies d'élimination qui pourraient échapper si de faibles quantités de pigments étaient mises en jeu.

Nous relaterons deux faits typiques de ce genre :

### EXPÉRIENCE I :

Le 4 mai 1896, un lapin gris, pesant 2 kil. 100, reçoit dans la veine auriculaire 40<sup>cc</sup>, d'une solution venant d'être préparée par le broyage d'une tumeur fraîche de vieux cheval blanc mélanique. Cette solution est presque noire.

Le 6 mai, le même lapin reçoit 40<sup>cc</sup> de cette même solution conservée aseptiquement.

On le sacrifie deux jours après.

L'autopsie montre un foie complètement noir, un poumon noir dans sa presque totalité : les capsules surrénales paraissent un peu congestionnées ; les reins congestionnés, présentent des traînées vasculaires noires.

## EXPÉRIENCE II :

Lapin gris clair pesant 2 kil. 300.

Le 10 juillet, injection de 40<sup>cc</sup> d'une solution de pigment mélanique provenant d'une tumeur de cheval.

Solution stérilisée à l'autoclave à 120°.

L'animal supporte très bien cette injection : au bout d'un mois, on est frappé de la teinte un peu plus foncée de ses poils, surtout à leur extrémité. Mais ce n'est peut-être qu'une coïncidence.

Le 5 septembre, injection de 40<sup>cc</sup> de la même solution. L'animal meurt, au bout de 15 heures environ.

*Autopsie* : poumons complètement noirs, par larges zones ; de teinte bigarrée dans le reste de leur étendue.

Foie complètement noir.

Reins très congestionnés, paraissant malades.

L'urine contenue dans la vessie est brun-noirâtre.

L'intestin grêle a une teinte brun clair anormale : l'estomac et le gros intestin paraissent normaux.

Capsules surrénales un peu congestionnées, légèrement noires par places.

*Cœur* : les artères coronaires contiennent du sang coagulé ou des embolies.

Nous étudierons en même temps les lésions microscopiques de ces deux cas, très comparables on le voit.

Le *foie* noir sur la coupe, présente, à un faible grossissement, une disposition radiée du pigment dans les capillaires du lobule : partie des veines-portes la pigmentation converge vers la veine sus - hépatique centro-lobulaire. La pigmentation paraît égale d'ailleurs au centre et à la périphérie du lobule ; la veine centro-lobulaire contient une grande quantité de pigment sur ses bords.

Les granules sont contenus surtout dans les capillaires. Ils y forment : 1° des amas pigmentaires compacts qui sont le phénomène saillant : en effet, le liquide injecté contenait des granules disséminés, ne constituant aucun amas. Or, dans le poumon, la rate et le foie, nous retrouvons ces vastes groupements qui ne sont pas d'origine cellulaire, car on assiste, pour ainsi dire, à leur genèse : on en

voit quelques-uns seulement accolés : puis, à côté, un amas est plus considérable. Enfin, on voit de gros boyaux, dépassant de beaucoup la taille d'une cellule et donnant l'impression plutôt d'un processus embolique. Il semblerait qu'il y ait eu là, soit une petite coagulation, soit un agglutinement indéterminé.

Les cellules du foie contiennent assez fréquemment du pigment dans leur intérieur. Il semble souvent que ces granules aient une teinte beaucoup plus claire que ceux restés dans les capillaires. Il est rare pourtant que l'on assiste à une infiltration complète de la cellule hépatique, comme celle qui existait notamment dans le foie noir du cheval, d'où provenait notre tumeur mélanique.

Pourtant les cellules hépatiques de notre lapin semblent dégénérées : le noyau se colore mal et des vacuoles existent dans le protoplasma.

Du côté de la bile, nous avons cherché à décèler une élimination du pigment. Nous savons, en effet, d'après TARCHANOFF que le pigment biliaire injecté, s'élimine par la bile ; d'après WERTHEIMER que le pigment biliaire d'un autre animal (mouton), que la chlorophylle s'éliminent également par la bile. Mais nous n'avons trouvé dans la vésicule biliaire aucune granulation pigmentaire.

Le *poumon* présente à la coupe des travées, noires de pigment : une partie des granules est très certainement arrêtée dans les capillaires dont ils dessinent la disposition anatomique le long des travées : là encore, nous trouvons tous les intermédiaires entre les formes libres et les énormes amas agglutinés dont nous parlions tout à l'heure. Certains capillaires présentent des granules sur leurs bords ; d'autres sont entièrement obstrués.

Les cellules alvéolaires paraissent gonflées et moins aplaties : elles contiennent des granulations pigmentaires, peu abondantes. Quelques-unes, en train de desquamer, en contiennent également.

D'autres formes, sur l'interprétation desquelles, nous aurions quelques doutes, paraissent des leucocytes imprégnés de pigment.

Enfin les gros vaisseaux ont leur centre rempli de globules rouges, sans traces de granulations : sur leurs bords s'attardent quelques rares granulations.

Les *reins* sont très curieux à examiner : les gros vaisseaux paraissent libres : les capillaires sont infiltrés de pigment sur leurs bords : ils sont libres en leur centre. Mais le pigment qui infiltre

les petits vaisseaux et passe dans les mailles voisines de tissu conjonctif, n'est jamais en amas, comme dans le foie, le poumon et la rate ; toujours, les granulations sont libres et indépendantes. La réaction agglutinante, si nette ailleurs, manque totalement ici : chose en rapport avec l'élimination au niveau du rein. Nous retrouverons le même fait au niveau de l'intestin.

Les glomérules sont véritablement infiltrés de noir. On en trouve dans les capillaires, dans l'épithélium, dans la lumière capsulaire. Sur une coupe, le glomérule est coloré en noir. Il y a donc, à son niveau, une élimination très active. L'épithélium des tubes contournés renferme quelques granulations.

Dans la lumière des tubes droits, se voient de nombreux granules.

Nous avons vu l'urine brune de pigments.

Il y a donc une élimination considérable de pigment, sans phénomène agglomératif par tout le rein, mais surtout au niveau des glomérules.

*L'intestin* présentait un contenu brunâtre : sur la coupe, on trouve une infiltration pigmentaire des parties voisines de la lumière centrale.

La rate est infiltrée de pigment : elle est noire sur une coupe histologique. Là encore, nous trouvons un état agglomératif spécial.

## *II. Injections intrapéritonéales.*

L'inconvénient de ce mode d'injection est l'asepsie, souvent relative, des solutions injectées.

### EXPÉRIENCE A :

Lapin albinos. En mai, injections dans le péritoine, au moyen d'une pipette stérilisée, d'extrait mélanique frais de choroïde dans l'humeur aqueuse. Ces injections ont été répétées tous les deux ou trois jours : cinq fois en tout.

L'animal ne change pas de teinte. Il est sacrifié.

*Autopsie* : De larges zones noires apparaissent sur le péritoine pariétal et sur l'intestin. Le foie présente, seulement à la surface, des zones noires.

De même du rein qui, à la coupe, paraît normal.

Les capsules surrénales paraissent macroscopiquement hypertrophiées, mais peu malades.

#### EXPÉRIENCE B :

Chien noir jeune (3 mois). Le 4 mai, il reçoit dans le péritoine 20<sup>cc</sup> d'extrait frais de tumeur mélanique. Il en reçoit 20 autres le lendemain.

Deux greffes, de tumeur mélanique, implantées sous la peau, déterminent un vaste abcès à pus fétide avec décollement considérable : on sacrifie alors l'animal, au bout de quatre jours.

*Autopsie* : Aucune trace de péritonite : les cultures du péritoine restent stériles. Le mésentère et le grand épiploon sont noirs par places.

La capsule surrénale gauche attire d'abord l'attention : elle est, en effet, complètement noire dans toute sa partie supérieure. Cette teinte va en se dégradant vers la partie inférieure, moins noire.

La capsule droite est hypertrophiée, légèrement congestionnée : elle ne présente pas d'infiltration noire.

Le rein présente à sa surface une plaque noire ; il paraît normal macroscopiquement.

Poumon normal.

#### EXPÉRIENCE C :

Cobaye albinos : injections plusieurs fois répétées d'extrait pigmentaire choroïdien provenant d'yeux de lapin.

Autopsie après une survie de quinze jours.

Capsules surrénales très malades, des deux côtés, très congestionnées, à teinte brun sombre.

Poumons très légèrement congestionnés : intestin normal.

#### EXPÉRIENCE D :

Cobaye bigarré. Injection d'extrait de tumeur mélanique stérilisé à 120°. 20<sup>cc</sup> dans le péritoine. Mort 10 jours après.

Capsules surrénales malades très congestionnées, surtout la droite. Reins paraissant malades. Foie à peu près normal.

## EXPÉRIENCE E :

Lapin. Injection intrapéritonéale à plusieurs reprises d'extraits stérilisés de tumeurs mélaniques : capsules surrénales extrêmement congestionnées.

L'examen microscopique de ces différentes pièces a été fait généralement après conservation dans l'alcool ou dans le formol. Il a donné les résultats suivants :

*Capsules surrénales.*

La capsule surrénale du chien (Exp. B.) est de beaucoup la plus intéressante : elle présente des lésions tellement considérables qu'elle est à peine comparable aux autres. La cause nous en échappe, du reste, complètement, de même que celle de l'unilatéralité de la lésion.

Sur les coupes, on distingue une partie, la partie supérieure, complètement noire. On n'y voit que quelques travées conjonctives recouvertes de granulations : pas une cellule n'est visible, ni cellules surrénales, ni leucocytes : on n'y voit que des granules pigmentaires disséminés partout.

Ils ne présentent pas de formes en amas.

A la limite de ces parties méconnaissables, on en trouve d'autres, très altérées également. Beaucoup de cellules glandulaires manquent. D'autres, gonflées et altérées, sont prêtes à se détacher ; elles sont complètement infiltrées de granules. D'autres enfin sont moins malades. Mais leur noyau prend mal la coloration : le protoplasme est vacuolé ; un certain nombre de granules pigmentaires se pressent autour du noyau qui se colore mal.

Ces cellules sont, du reste, rares, et tout autour se trouvent de jeunes cellules, à gros noyau vivement colorable, à protoplasma moins étalé ne contenant aucun grain pigmentaire, tassées les unes contre les autres et infiltrant par zones, l'ancien tissu démoli dont elles prennent la place.

Sur des points moins altérés encore, on trouve des cellules glandulaires de mieux en mieux conservées, mais infiltrées encore de pigment : les zones de nouvelles cellules sont plus réduites et se distinguent du reste moins bien.

On assiste ainsi de bas en haut à la progression suivie par la lésion :

La cellule glandulaire, d'abord infiltrée de pigment, mais encore vivante, s'altère ensuite, en se surchargeant de granulations. Son protoplasme s'étale, son noyau se colore moins. Enfin elle peut desquamier. Des amas de cellules jeunes se groupent et prennent la place des cellules altérées.

Enfin, on arrive à un point où toute vie cellulaire est devenue impossible, où les anciennes cellules sont mortes, où les nouvelles n'ont pu se développer, où les leucocytes même ne peuvent s'aventurer, et où les granules seuls remplissent, avec quelques travées conjonctives, le champ de la préparation.

Par contraste avec ces lésions, si avancées, l'autre capsule ne présente presque rien : la glande est augmentée de volume, les cellules dégénérées par places ; on trouve, de loin en loin, des grains pigmentaires en voie de disparition dans quelques cellules.

Notre attention une fois éveillée par ce cas, nous avons soigneusement examiné les autres capsules surrénales, dont l'altération macroscopique était d'un tout autre ordre (hypertrophie et congestion), dont certaines, du reste, paraissaient à peine malades.

Les coupes de capsules surrénales de lapin (Exp. A), montrent une glande peu malade. On voit néanmoins quelques cellules infiltrées de pigment : d'autres ont un aspect dégénéré : elles contiennent des vacuoles, leur noyau se colore mal. On voit, par places, une poussée d'éléments jeunes à noyau fortement coloré.

D'autres places montrent de petits îlots à cellules malades infiltrées de pigment.

L'expérience C (cobaye albinos), nous a montré au microscope des cellules très malades, dégénérées, à vacuoles, à desquamation active par places. Un certain nombre de cellules en desquamation sont pleines de pigment. D'autres restent en place, avec du pigment sur leur bord.

L'autre capsule est moins malade : à la zone externe, les cellules sont gonflées ; le noyau se colore pourtant.

La zone interne est très congestionnée : des vaisseaux sont énormes : le protoplasma à vacuoles, le noyau peu coloré. Très peu de granulations.

Par places, sur ces deux capsules, on voit dans le protoplasma

cellulaire, de petits granules, à peine visibles, passant d'abord inaperçus. Leur limite est peu dessinée : leur coloration est pâle, tranchant peu sur le reste. Ils donnent l'impression de granules en train de se décolorer.

Les capsules de l'expérience D présentent des cellules également très malades par places : on retrouve des nodules de petites cellules jeunes, non altérées.

Dans les cellules très malades, on retrouve, de même, de petits grains pigmentaires en train de dégénérer.

A côté de parties très malades à cellules desquamées ou dégénérées, de moins malades ne présentent plus de cellules jeunes. Il y a néanmoins des cellules vacuoliformes à pigment.

Les capsules de l'expérience E (lapin) présentent également des cellules à granulations à peine pigmentées.

A côté donc d'un cas où la capsule est tellement altérée par le pigment qu'elle est presque méconnaissable, nous trouvons d'autres capsules, infiniment moins malades, mais présentant le même processus à son début.

Nous croirions volontiers, d'après ces données, à un rôle fixateur et destructeur du pigment par les capsules surrénales. L'altération de la glande permettrait ainsi d'expliquer comment le pigment n'est plus détruit dans la maladie d'Addison à capsules malades ou paralysées.

Nos faits s'accordent, d'une part avec le rôle antitoxique et destructeur des poisons que tendent à attribuer à la glande les recherches contemporaines (ABELOUS et LANGLOIS (2), ALBANÈSE (5), CHARRIN (182), GOURFEIN (67), PETTIT (184), etc.) ; d'autre part avec les expériences de PILLIET (183) qui, injectant des substances globulicides dans le sang, notait une surcharge pigmentaire des capsules surrénales.

Nos faits sont instructifs encore, en ce sens, qu'une seule fois, par un déterminisme expérimental qui nous échappe, nous avons obtenu une capsule surrénale complètement transformée et noire de pigment.

Les autres fois, la surcharge pigmentaire était peu appréciable à l'œil nu, et même au microscope quelques cellules seulement étaient infiltrées de pigment, généralement en partie décoloré.

Les autres organes nous ont permis de retrouver les mêmes faits que les injections intra-veineuses.

Les reins du cobaye D présentaient, comme à la suite d'injections intra-veineuses, des glomérules chargés de pigment, en train de s'éliminer, et qu'on retrouvait dans la lumière capsulaire : une élimination moindre avait lieu au niveau des tubes.

Les reins du lapin A présentaient quelques rares granules au niveau des glomérules et des tubes du rein.

Ceux du chien B présentaient également quelques granules dans la lumière capsulaire.

L'intestin du cobaye C est très intéressant à étudier. A la suite de l'injection intra-péritonéale, se sont faits des amas pigmentaires, étalés sur la surface de l'intestin : une coupe faite à ce niveau a montré l'infiltration du pigment, s'étendant très loin en profondeur.

A la partie séreuse, nous voyons des amas agglutinés de granules, puis des leucocytes chargés de pigment. Il est remarquable que certains granules, contenus dans les leucocytes semblent avoir perdu leur couleur en partie.

Le nombre des granules diminue de plus en plus dans les tuniques musculaires où les granules sont libres, souvent en traînées.

Vers la muqueuse, le nombre des granulations libres augmente : on en trouve une certaine quantité vers la lumière du canal, sur le bord libre. L'élimination est nette microscopiquement, comme elle l'était macroscopiquement à la suite d'injections intra-veineuses grâce à la couleur du contenu intestinal.

Mêmes phénomènes et mêmes considérations pour le lapin albinos A : les granulations se retrouvent du côté de la lumière intestinale où elles sont plus abondantes que dans la zone médiane musculaire.

Le poumon de cobaye C montre également un grand nombre de granulations pigmentaires : les unes dans les cellules pulmonaires, dont les plus malades desquamant, les autres dans des leucocytes. Le foie de cobaye D présente de rares granulations de place en place, à l'intérieur des cellules hépatiques.

Un ganglion du lapin A montre, par places, un assez grand nombre de granules dans les cellules lymphatiques, granules qui là encore semblent s'altérer et perdre l'intensité de leur couleur.

### III. Injections sous-cutanées.

Nous avons fait plusieurs expériences de ce genre : la plus curieuse est relative à un chien :

Une injection sous-cutanée est faite sous la peau du ventre (20<sup>cc</sup> d'extrait de la mélanose du cheval, passé à l'autoclave). On donne le surlendemain une autre dose de 10<sup>cc</sup>.

On sacrifie le chien quatre jours après.

À l'autopsie, on est surpris de trouver un épiploon noir, présentant uniformément sur toute son étendue, des traînées noires de pigment, en boules juxtaposées.

Rien sur le mésentère, rien sur le péritoine pariétal. Le lieu de l'injection sous-cutanée conserve une teinte noire, et ne présente aucune communication avec le péritoine, dont il est séparé par la couche musculaire de l'abdomen.

Le péritoine pariétal est sain. Aucune adhérence du grand épiploon avec le péritoine pariétal.

Dans l'aisselle, ganglion teinté en noir.

Organes paraissant sains macroscopiquement, n'ayant pas été examinés au microscope.

Nous avons retrouvé sur le cobaye, dont le grand épiploon est du reste beaucoup moins développé, un cas analogue : à la suite d'une injection *sous-cutanée* de pigment, l'épiploon présentait des masses noires à son bord libre. On n'observait pas ici la disposition en traînées.

Ce fait est des plus curieux : il semblerait indiquer une voie non soupçonnée d'absorption pour les injections sous-cutanées. Nous faisons dans cette voie des expériences avec d'autres substances. Il serait curieux de constater, en d'autres cas, cette traversée péritonéale et cette résorption par le grand épiploon.

Le grand épiploon peut, du reste, être assimilé, surtout depuis les mémorables recherches de RANVIER (131), à un ganglion lymphatique étalé ; le pigment s'y fixerait comme il se fixe dans les ganglions.

Un autre résultat des injections sous-cutanées, visible sur les coupes de peau, au-dessus de l'injection est le suivant :

Il peut y avoir dans le derme une accumulation considérable de pigment, des leucocytes qui le résorbent : on n'observe néanmoins

aucune pigmentation des cellules épidermiques sus-jacentes, ni des poils. Ce fait vient encore à l'appui de la théorie de l'origine autochtone du pigment.

Les injections de pigment nous ont donc renseigné sur les points suivants :

- 1° Le pigment s'élimine par les reins et par l'intestin ;
- 2° Il se fixe dans le foie, la rate, le poumon ;
- 3° Il semble se détruire, par une sorte de digestion intra-cellulaire, dans les cellules lymphatiques et les cellules surrénales.

Deux cas particulièrement nets, nous en montrent l'accumulation dans les capsules surrénales d'une part, dans les organes lymphatiques (grand épiploon) de l'autre.

Enfin, nous n'avons jamais observé nettement, à la suite d'injections massives de pigment, même sous la peau, de coloration de l'épiderme ni des phanères.

## II.

### *INFLUENCE DE LA CELLULE SUR LA PIGMENTATION.*

(GREFFES PIGMENTAIRES).

De même que les injections pigmentaires nous ont permis d'aborder expérimentalement l'étude de l'influence du granule sur la coloration, de même devons-nous, maintenant, aborder expérimentalement le rôle de la cellule même dans ce phénomène.

Nous avons déjà donné certains arguments anatomiques qui précisaient l'acte de la sécrétion cellulaire du pigment, le fait de son origine autochtone. Les arguments expérimentaux que nous allons aborder, nous imposeront les mêmes conclusions.

Expérimentalement, le rôle de la cellule dans la coloration peut être étudié de plusieurs manières.

Par exemple, on peut soumettre une place anatomique bien définie à telle ou telle influence, et comparer cette place aux endroits voisins soumis aux mêmes influences générales.

On peut, étudier les éphélides provoqués par les rayons solaires (DEMIEVILLE) (41) ; la pigmentation provoquée par un vésicatoire.

On peut, à l'exemple de SCHWALBE (150), étudier l'hermine au moment de la variation de couleur périodique de ses poils.

Généralement, le problème reste complexe, le système nerveux, les glandes sont influencés et la solution manque de précision.

Une technique plus élégante et plus exacte, consiste à transplanter une cellule dans telle ou telle condition déterminée ; on élimine ainsi tous les facteurs étrangers à la cellule elle-même.

En faisant varier les conditions d'existence de l'organisme auquel appartiennent, la cellule greffée d'une part, celles de l'organisme porte-greffe d'autre part, on met en conflit des facteurs connus, et on peut espérer aborder un certain nombre de problèmes propres, non seulement à la pigmentation, mais encore à la biologie et à l'énergétique cellulaire générale.

Ce problème beaucoup plus vaste, et que nous n'avons qu'ébauché, dépend, d'abord, de la solution du premier.

Lorsque nous connaissons en effet les lois concernant la greffe des cellules pigmentées, nous pourrons nous servir de la pigmentation comme d'un index colorimétrique nous permettant de retrouver la descendance de la cellule greffée et d'en suivre à l'œil nu le développement.

Le problème que nous abordons, indépendamment de l'intérêt qu'il présente, pour la théorie de la pigmentation, est donc la première pierre d'un édifice destiné à enregistrer les luttes intercellulaires et les conditions de vitalité (nous dirions volontiers de virulence) qui font triompher une cellule, et peut-être l'amènent à un développement anormal et pathologique.

La première question que nous devons résoudre est la suivante : une greffe épidermique pigmentée évolue-t-elle au milieu de cellules blanches ? Si cette greffe se résorbe, toute recherche en ce sens est impossible.

Plusieurs auteurs ont essayé de transplanter de la peau de nègre sur un sujet blanc, et inversement. MAUREL (104), dans un intéressant travail, relate de multiples essais faits sur diverses races humaines.

Il conclut que la greffe prend finalement la coloration du porteur.

BRYANT a suivi pendant quatre semaines seulement des greffes faites de nègre à blanc ; elles ont persisté, mais cette durée d'observation est très insuffisante.

KARG (80), dont le travail est surtout connu, a fait des greffes de Thiersch de nègre à blanc et inversement. Il a étudié, au microscope, le très curieux phénomène de la résorption de ses greffes. Il en conclut que, tant pour l'apport que pour le départ du pigment, le rôle des cellules mobiles est prépondérant.

Mais comme le fait observer SCHWALBE, cette intervention de la phagocytose est un phénomène général, propre à toutes les résorptions de greffes ; il n'y a rien de spécial aux granules pigmentés ; le résultat positif seul peut être interprété ; or toutes ces greffes se sont résorbées.

Nous avons repris le problème sans connaître les travaux antérieurs ; car leurs conclusions nous en auraient détourné, puisque la résorption, qu'ils ont observée, était contraire au but que nous nous proposons.

Nous avons fait ces recherches avec la collaboration de M<sup>lle</sup> DEFLANDRE à qui nous adressons, ici, tous nos remerciements, et nous nous proposons de les poursuivre ensemble (1).

Nous avons eu la bonne fortune de faire nos premières greffes, sur le cobaye, animal généralement bigarré, le plus propre à cette étude, sur lequel nos greffes ont évolué.

Précisant ensuite les conditions du problème, nous vîmes que chez l'albinos, nos greffes se résorbaient assez rapidement, et, rapprochant l'homme blanc de l'animal albinos ou faiblement pigmenté, nous pûmes nous expliquer les résultats des auteurs cités.

Sur les animaux bigarrés, nos greffes noires s'étendaient rapidement sur fond blanc. Au bout d'un an, elles étaient encore en extension.

Le réactif, pour n'avoir pas une action tout à fait générale, n'en était pas moins utilisable et nous devions, dès lors, en étudier le déterminisme.

La technique des greffes pigmentées est simple : mais on doit redouter un grand nombre d'insuccès, tenant à l'indocilité de l'animal, qui, lui-même, arrache ses greffes.

Nous nous sommes bien trouvés de pratiquer au rasoir un lambeau épidermique, sur le porte-greffe ; ce lambeau recouvre la greffe et la protège contre la dessiccation.

(1) Ces recherches ont été commencées au laboratoire de mon cher maître, M. GILBERT, à l'hôpital Broussais ; il nous a donné d'excellents conseils.

La greffe, sauf exception, doit, pour le but que nous nous proposons, comprendre le moins de cellules possibles et des cellules épithéliales seulement. Elle doit être mince et petite.

Nous recouvrons généralement la greffe d'un carré de taffetas gommé. On peut doubler ce pansement d'une couche de stérésol ou de pâte d'Unna.

Généralement au bout de quelques jours, on aperçoit un point noir qui fonce et s'étend progressivement. La greffe en extension présente un centre noir, un contour dégradé qui marque le zone de croissance.

Nous avons soigneusement décalqué les limites de la tache ; les chiffres que nous indiquons sont pris dans deux directions perpendiculaires.

Nous avons fait deux séries d'expériences :

Dans une première série, nous avons greffé sur peau blanche, de la peau noire, provenant du même animal ou d'un autre de même espèce.

Voici quelques exemples de la croissance de ces greffes.

#### EXPÉRIENCE :

Cobaye à tête noire, moyennement pigmenté. Le 13 septembre 1895, on prélève un lambeau d'épiderme noir au niveau de la tache noire postérieure. Ce lambeau est greffé sur le même animal au flanc gauche, au milieu d'une zone blanche.

Les mensurations n'ont été faites qu'à dater du 2 octobre.

Les dimensions de la tache noire étaient :

| le              | 2 octobre 1895 | de   | 7 <sup>mm</sup> | sur  | 2 <sup>mm</sup> . |
|-----------------|----------------|------|-----------------|------|-------------------|
| 5               | —              | 10   | —               | 2.5  |                   |
| 9               | —              | 11   | —               | 3    |                   |
| 14              | —              | 12   | —               | 3 5  |                   |
| 28              | —              | 13   | —               | 6    |                   |
| 17 novembre     | .....          | 19   | —               | 8    |                   |
| 28              | —              | 18   | —               | 10   |                   |
| 12 décembre     | .....          | 18.5 | —               | 12.5 |                   |
| 26              | —              | 19   | —               | 13   |                   |
| 15 janvier 1896 | .....          | 19   | —               | 16   |                   |
| 16              | —              | 19   | —               | 16   |                   |

30 mars 1896..... 20<sup>mm</sup> sur 18

20 avril ..... 21 — 19

30 septembre ..... 20 — 20

Le cobaye meurt de tuberculose généralisée le 1<sup>er</sup> octobre 1896.

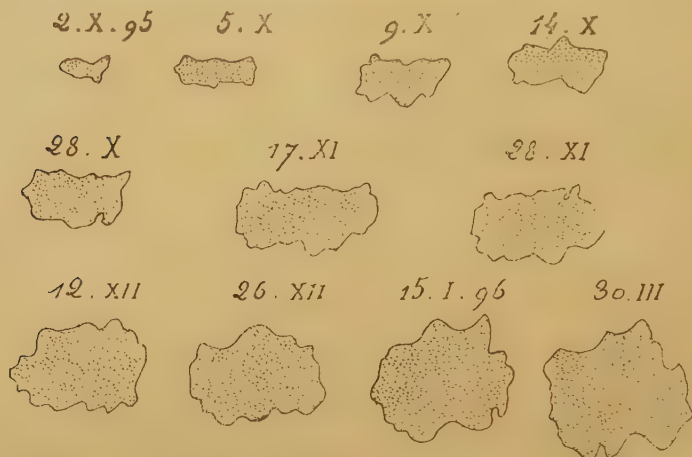


FIG. 2. — Contours décalqués de la greffe noire aux différentes périodes de son évolution. La dégradation de teinte du contour n'est pas représentée.

Plusieurs fois, à partir du 28 novembre des fragments de greffe ont été prélevés et ont servi soit à d'autres greffes soit aux examens histologiques.

#### EXPÉRIENCE :

Le 6 novembre 1895 on greffe sur la peau blanche d'un cobaye, un lambeau noir provenant du même animal.

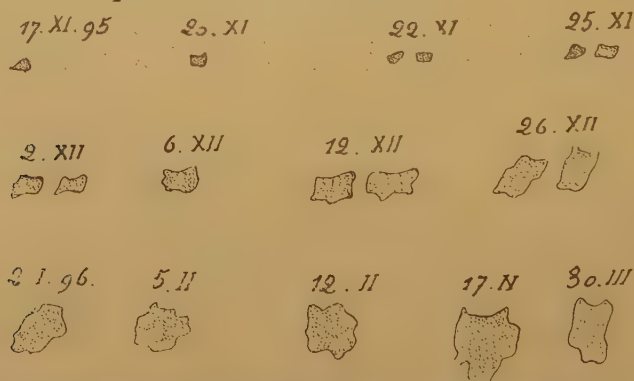


FIG. 3. — Cette greffe a été prélevée aux dépens de la première : son évolution est moins rapide. Les inégalités de contour entre deux figures tiennent aux prélèvements successifs effectués sur la greffe.

Les dimensions sont :

|    |                  |    |                 |     |                 |
|----|------------------|----|-----------------|-----|-----------------|
| le | 17 novembre 1895 | de | 2 <sup>mm</sup> | sur | 1 <sup>mm</sup> |
|    | 20               | —  | 2.7             | —   | 1.5             |
|    | 23               | —  | 3               | —   | 2               |
|    | 3 décembre ..... |    | 4.2             | —   | 3               |
|    | 6                | —  | 5               | —   | 3.5             |
|    | 12               | —  | 6.5             | —   | 4               |
|    | 26               | —  | 8               | —   | 4.5             |
|    | 2 janvier .....  |    | 8.5             | —   | 5.2             |
|    | 5 février .....  |    | 8               | —   | 6               |
|    | 12               | —  | 9               | —   | 7               |

#### AUTRE EXPÉRIENCE :

Cobaye mâle à aigrette. Greffe noire venant d'un autre cobaye faite le 10 mai.

Dimensions à dater du 12 juin :

|                |                  |     |                 |
|----------------|------------------|-----|-----------------|
| 19 juin .....  | 11 <sup>mm</sup> | sur | 5 <sup>mm</sup> |
| 28 —           | 12               | —   | 6.5             |
| 10 juillet ... | 14               | —   | 7               |
| 7 octobre..    | 15               | —   | 7               |
| 3 novembre     | 15.5             | —   | 9.5             |

Les greffes noires sur peau blanche évoluent donc progressivement et pendant longtemps, puisqu'elles sont encore en extension, faible il est vrai, au bout d'un an. Une bordure de teinte dégradée entoure la greffe et représente la zone d'extension de la peau colorée.

Les poils poussent d'abord blancs, puis des poils noirs apparaissent au centre, croissant plus vite et plus fort que les poils blancs ; la périphérie de la greffe donne implantation à des poils blancs.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons essayé de greffer l'épiderme blanc sur peau noire.

Nous avons échoué constamment et pourtant notre technique était la même.

Si par hasard, la greffe prend, elle rétrocede rapidement et disparaît. Si la greffe est de dimensions plus grandes, le centre reste blanc, mais le noir envahit progressivement la surface blanche, qui, bientôt, ne se distingue plus.

Nous avons essayé ces greffes une trentaine de fois, avec un résultat négatif et jusqu'à nouvel ordre, nous considérons comme impossible l'extension d'une greffe blanche sur fond noir.

D'une part donc, évolution rapide et durable des greffes noires, de l'autre, atrophie ou coloration des greffes blanches. Quelles conclusions pouvons-nous tirer de ces deux ordres de faits ?

En transplantant une cellule noire, nous avons transplanté sa propriété chromogène ; si la cellule fabrique son pigment, toutes les cellules qui descendent de la cellule mère en fabriquent aussi ; l'extension de la tache marque exactement l'extension de cette descendance. La surface noire indique le terrain occupé par les cellules dérivées des cellules greffées.

Même en admettant que la cellule noire ne fabrique pas son pigment, on est alors forcé de dire qu'elle présente une affinité particulière pour les granules pigmentés, qui lui sont apportés : cette affinité, propriété cellulaire transmissible à sa postérité, nous permet la même assimilation de la surface noire avec la descendance de la greffe. Si donc la tache noire augmente de dimensions, c'est que les cellules noires se multiplient plus activement que les blanches et prennent leur place. Dans la lutte vitale, intercellulaire, la cellule noire l'emporte sur la blanche.

Par contre, si la greffe blanche ne se développe pas, c'est que, là encore, ses cellules sont plus faibles, et qu'elles ne peuvent faire disparaître les noires pour occuper leur place. Si une grande greffe blanche diminue progressivement d'étendue, c'est qu'il y a bataille aux confins de la tache et que progressivement les cellules noires avancent sur le terrain occupé par les blanches.

On ne peut invoquer une infiltration des cellules blanches par les granules pigmentaires ; car au moment où une tache noire reste stationnaire, une limite fixe s'établit, sans infiltration progressive des cellules blanches voisines. De même des lignes limites qui séparent invariablement des zones blanches et noires.

Une cellule blanche peut donc rester au voisinage des noires sans s'infiltrer de pigment.

Bien plus, dans certains cas, les greffes noires rétrocedent, et ce sont alors les cellules blanches qui prennent la place occupée par les noires. Que deviendrait alors l'infiltration pigmentaire dont nous parlons ?

Une preuve de la lutte intercellulaire, nous est fournie par le fait suivant. Si sur une limite fixe de greffe ou de territoire noir, on traumatise, en un point, les cellules, les parties pigmentées, fixes jusqu'à là, s'avancent de nouveau. Il a suffi de détruire ou d'affaiblir la cellule adverse pour reculer la limite du noir.

#### EXPÉRIENCE :

Le 19 juin, on brûle avec une baguette de verre plusieurs points, sur une ligne limite séparant deux zones blanche et noire. Le 10 juillet, il y a une notable expansion du noir au niveau des points brûlés ; le 7 octobre les quatre brûlures sont marquées par quatre saillies noires.

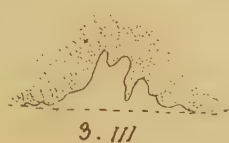
Une autre expérience faite avec un badigeonnage à l'ammoniaque, a donné les mêmes résultats.

Cette différence de vitalité entre cellules greffées et autochtones ne tient pas à la transplantation, comme on aurait pu le croire.

En effet la greffe blanche, après transplantation, est plus faible et disparaît devant des cellules noires autochtones.

Du reste, nous avons essayé, sur les conseils de M. GILBERT, de faire des greffes en série pour renforcer la virulence de la cellule, comme le passage des microbes à travers un organisme en renforce la virulence. Or, la deuxième série croissait moins vite que la première ; la troisième, moins vite que la seconde ; la quatrième n'a pas pu prendre.

C'est donc par le fait seul de sa pigmentation que la cellule noire a une énergie plus grande que la blanche. La différence de vitalité entre les deux cellules n'est, du reste, pas telle que, sous d'autres influences, les rôles ne puissent être renversés. Il suffit, par un



3. III



7. III



14. III



19. III



4. IV



25. IV

FIG. 4. — Décalque de limite de peau noire et blanche : deux points sont brûlés avec une baguette de verre le 3 mars 1896. Ces points forment progressivement deux saillies le 25 avril.

moyen quelconque d'accroître la vitalité des cellules blanches, de diminuer la vitalité des noires. La greffe noire se résorbe alors : nous en avons eu de nombreux exemples.

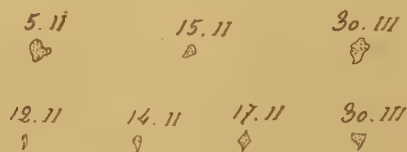


FIG. 5. — Les quatre figures de greffes que nous avons reproduites, appartiennent à une greffe en série.

La greffe représentée figure 3 a été prise en un point de la greffe initiale représentée figure 2.

Les deux greffes de la figure 5 ont été prélevées, la supérieure sur la greffe de la figure 3, l'inférieure sur cette dernière.

On voit progressivement un développement de moins en moins rapide de la greffe.

Telle une greffe noire prise sur un cobaye très âgé et malade, transplantée sur une zone blanche chez un cobaye jeune et vigoureux ; la greffe qui d'abord s'était développée, n'a pas tardé à rétrocéder jusqu'à disparition complète.

La différence de vitalité entre cellules blanches et noires était moindre que la différence de vitalité, de sens contraire, entre cellules jeunes et vigoureuses et cellules vieilles et malades.

C'est probablement, de même à la suite d'une exaltation de vitalité, de cause inconnue que des plaques de dépigmentation apparaissent et s'étendent rapidement ; les cellules blanches quoique blanches, sont devenues les plus fortes, à la suite d'excitations d'ordre local (frottement dû à un bandage herniaire ayant occasionné une plaque de dépigmentation, SALMON, GAUCHER) ou d'ordre général (vitiligo, syphilides pigmentaires).

Nous avons réussi, une fois, une greffe de vitiligo sur peau pigmentée ; cette greffe est restée décolorée ; la greffe inverse de peau pigmentée sur plaque de vitigilo n'a pas persisté.

C'est probablement aussi par un affaiblissement progressif des cellules noires dérivées de nos greffes, qu'à un moment, la tache reste stationnaire et que les cellules blanches et noires de la lisière se font équilibre.

Nous devons dire un mot également de la tendance à la forme cyclique que montrent généralement nos greffes.

Nous ne pouvons faire intervenir ici, ni la vascularisation, ni l'innervation; vaisseaux et nerfs n'ont été modifiés en rien: ce sont ceux d'un territoire blanc; la cellule seule est noire. On ne comprendrait donc pas leur intervention.

Nous serions tentés de rapprocher ce fait des formes rondes que prennent les lésions parasitaires (trichophyties, etc.) sous l'influence d'un rayonnement uniforme autour du point d'inoculation.

La forme ronde est une forme de défense, où chaque cellule est protégée par sa voisine. Si, par contre, une cellule noire s'aventure en territoire blanc, elle est entourée d'ennemies. Elle peut le faire dans les premiers temps de la greffe, alors que la vitalité des cellules noires n'est pas affaiblie, et, de fait, dans les premiers temps, on trouve des inégalités de diamètre considérables et qui augmentent. Mais, à mesure que l'extension de la greffe se calme, les pointes ne peuvent plus prospérer, les diamètres tendent à s'égaliser, et, chose curieuse, il arrive que, tandis que le petit diamètre augmente, le grand tend à diminuer légèrement.

Mais si on cautérise un point du cercle, à cet endroit se fait une pointe d'accroissement, grâce à l'affaiblissement des autres cellules; puis la base d'implantation se renforce, les contours s'arrondissent, la pointe devient définitive.

Nous avons vu, jusqu'à présent, et presque exclusivement, se manifester dans le problème des greffes pigmentées une influence cellulaire. Nous allons voir se manifester une série d'autres influences.

Le premier de ces facteurs a trait à la pigmentation générale antérieure de l'animal.

Les exemples cités appartiennent à des animaux de pigmentation moyenne.

Si nous faisons une greffe sur un animal fortement pigmenté, la vitesse d'évolution semble augmenter.

Un animal coloré par moitié présente une greffe dont les dimensions ont été:

|               |                 |     |                 |
|---------------|-----------------|-----|-----------------|
| le 14 mars de | 3 <sup>mm</sup> | sur | 2 <sup>mm</sup> |
| le 11 avril.. | 10              | —   | 5               |
| le 25 avril.. | 12              | —   | 7.5             |

qui par conséquent en 20 jours occupait une surface environ six fois

plus considérable, en 40 jours une surface onze fois plus grande que la surface initiale.

Par contre les animaux faiblement pigmentés présentent souvent une progression faible. Mais il y a des exceptions, tenant sans doute à la complexité du phénomène.

Enfin nous avons fait un grand nombre de greffes épidermiques noires sur des *cobayes albinos*. Beaucoup de ces greffes ont échoué ou n'ont pu être suivies ; un certain nombre se sont développées, puis se sont rapidement atrophiées. Ainsi une greffe d'épiderme noir sur cobaye albinos à longs poils, faite le 20 mars, croît d'abord, puis rétrocede, et n'est plus visible au bout d'un mois.

Une greffe de peau de grenouille faite le même jour paraît plus résistante ; elle a un faible développement ; on l'enlève le 20 mai pour l'examen histologique.

De même des greffes choroïdiennes :

Une greffe d'œil de cobaye faite le 25 février, pâlit le 9 mars, on ne la voit plus le 30 mars.

Le 2 mars on fait une greffe d'œil de lapin à un cobaye albinos ; elle est bien visible le 20 mars, augmente du 20 au 30 ; mais elle ne se voit presque plus le 24 avril.

De même d'une greffe d'œil de grenouille faite le 30 avril, prise le 9 mai, grandissant le 12, et disparaissant progressivement à partir de cette date.

D'une façon générale donc, les greffes noires faites sur albinos ont une extension faible, puis une résorption rapide. On les retrouve sur coupes, non plus dans l'épiderme, mais dans le derme ; elles peuvent y persister comme persiste un tatouage.

Est-ce par une résorption plus rapide chez l'albinos, par une activité plus intense des cellules épithéliales ou des leucocytes ?

Pour éclaircir cette question de la vitalité des leucocytes, nous avons fait comparativement deux tatouages, l'un sur un animal bigarré, l'autre sur un albinos, avec une aiguille et de l'encre de Chine.

Ce tatouage fait le 16 août est, en partie seulement, effacé en novembre ; il paraît un peu moins effacé chez l'albinos.

Ce n'est donc pas à une activité spéciale des leucocytes résorbant la greffe et le pigment que nous devons demander l'explication du phénomène.

Du reste, nous savons que l'albinisme est une dégénérescence, coïncidant avec une consanguinité trop prolongée, accompagnée souvent d'autres phénomènes dégénératifs (surdité chez les chats, DARWIN). Souvent les albinos nous ont semblé moins résistants aux infections. M. BOUCHARD nous a cité des cas analogues.

Ce n'est donc pas dans une suractivité cellulaire, mais au contraire dans une insuffisance de quelque chose, que nous serions portés à chercher une explication.

Est-ce la granulation ou la matière première de la granulation qui fait défaut ?

Nous avons essayé de retarder la résorption d'une greffe, par des injections sous-cutanées de pigment, sans aucun résultat. Mais nous agissions ainsi grossièrement. Il faudrait reprendre cette question, en injectant du sang d'animal bigarré ; peut-être du reste, cette matière première est-elle élaborée par tel ou tel organe. Il faudrait suivre de nouvelles greffes, après certaines modifications que l'on peut faire subir aux secrétions, après injections de tel ou tel extrait (capsules surrénales ou foie). Il y a dans cette direction tout un programme que nous comptons reprendre prochainement.

D'autres influences ont une action certaine, tant sur le développement de la greffe pigmentée, que sur l'augmentation de la vitalité d'une cellule quelconque à qui la pigmentation sert d'index.

Cette étude n'est qu'amorcée et nous ne donnerons que quelques exemples :

*Influence de l'âge.* D'une manière générale, les cellules jeunes paraissent plus vigoureuses que les cellules âgées.

Une greffe venant d'un cobaye vieux, évolue lentement ou se résorbe, si le porte-greffe est jeune. Une greffe prise sur un cobaye jeune et faite le même jour sur le même animal, que la greffe de cellule vieille, évolue bien plus vite et persiste.

Inversement une greffe jeune, sur un porte-greffe vieux, se développe rapidement.

Ce fait est à rapprocher de l'évolution, chez les gens âgés seuls, de la majorité des épithéliomas.

*L'influence de l'état général* du porte-greffe et du sujet greffé paraît également manifeste.

Deux greffes prises, l'une sur un cobaye tuberculeux, l'autre sur un cobaye normal sont transplantées le même jour sur un troisième

cobaye ; la greffe du cobaye normal évolue ; celle du sujet tuberculeux cachectique, rétrocède au bout de 15 jours environ.

De même pour une greffe prise à un cobaye intoxiqué par le Pb.

La gestation ne nous a pas paru jusqu'ici influencer sur la vitalité de la cellule.

De même nous n'avons pas noté de différences entre la greffe faite l'été et l'hiver.

*L'influence de l'espèce* est indéniable ; nous l'avons encore mal étudiée.

A côté d'animaux très voisins qui peuvent se greffer l'un sur l'autre (cobaye et lapin) d'autres, voisins aussi, ne peuvent le faire, alors que des greffes prennent sur des espèces très éloignées (cobaye et grenouille, homme et grenouille).

L'étude des greffes de grenouille est extrêmement curieuse, par les modifications imprimées aux formes cellulaires, et nous nous proposons d'y revenir.

Mais toutes les conclusions que nous pourrions émettre se heurtent à une grosse objection.

Trois greffes prises et transplantées au porteur, à des époques différentes donnent trois évolutions différentes. Il y a là des facteurs multiples, tels que, pour affirmer un résultat, il faudrait, pour chaque cas, apporter une longue série d'expériences, et faire une moyenne.

Nous ne le pouvons pas encore.

Parmi les influences diverses agissant sur la cellule, et se transmettant par la cellule seule, un grand nombre en diminuent la vitalité (âge, maladies, intoxications, inoculations en séries, etc.).

Certaines influences, au contraire, paraissent en augmenter la vitalité. Ce sont elles surtout qui sont intéressantes, puisqu'elles permettraient peut-être d'aborder la question des néoplasmes ; ces influences sont malheureusement vagues et peu connues ; le jeune âge, les excitations mécaniques (frottements, etc.), chimiques (frictions faibles à l'alcool, à l'ammoniaque), physiques (lumière, etc.) sont les seules connues. Nous pensons que la technique des greffes pigmentées permettra de suivre la variation d'évolution d'une cellule et de préciser les facteurs qui pourront déterminer une augmentation de virulence, allant jusqu'à une évolution pathologique.

## III.

## INFLUENCE DES NERFS.

Nous étudierons, maintenant, l'influence des nerfs sur la coloration. Elle est différente suivant les animaux. Les vertébrés supérieurs changent difficilement et lentement (influence des saisons, de la périodicité du rut, etc.). Il semble, de plus, que les changements de coloration se fassent, principalement, par renouvellement des cellules. SCHWALBE a montré que la couleur blanche de l'hermine, en hiver, provenait de la chute des poils colorés et de leur remplacement. Plus rarement, les changements de coloration sont brusques (décoloration des cheveux en quelques minutes, à la suite d'une émotion, cipaye blanchissant devant le conseil de guerre prononçant sa condamnation, etc.).

En tous cas, une modification brusque de la pigmentation se fait au niveau des cellules rétinienne, principalement sous l'influence de la lumière et de l'obscurité.

Toute une série d'animaux présentent des modifications, de plus en plus rapides, des cellules pigmentaires. L'éducation joue dans ce phénomène un grand rôle, et l'hérédité peut conserver ce caractère ; témoin l'expérience si curieuse de POUCHET (122) qui, transportant plusieurs fois des turbots, d'un fond clair sur un fond sombre, arrive à raccourcir considérablement le temps nécessaire au changement de couleur.

On peut se demander si, par suite d'une éducation spéciale, les cellules pigmentaires des animaux supérieurs ne pourraient pas, elles aussi, changer rapidement de forme en entraînant une variation de couleurs de l'animal : des expériences en cours, au moyen d'injections successives de chlorhydrate d'aniline et de nitrite d'amyle, ne nous ont encore donné aucun résultat.

C'est donc aux Crustacés (palémons), aux Poissons (tanches, turbots, etc.), aux Batraciens (grenouilles), aux Sauriens (caméléon), que nous devons nous adresser. Les céphalopodes présentent des organes un peu spéciaux ; leurs variations de teintes ont été parfaitement étudiées et nous n'en parlerons pas.

Ce phénomène était connu depuis longtemps ; ARISTOTE en parle et c'est, chez les pêcheurs, une donnée banale que les poissons prennent la couleur des fonds sur lesquels ils vivent.

Scientifiquement, MILNE-EDWARDS (1834) (103) fut le premier à s'en occuper. Puis vinrent les travaux de BRUCKE (33) sur le caméléon ; il vit l'expansion (état passif) et le retrait (état actif) des cellules pigmentaires : pour lui, la teinte foncée correspond à la paralysie des chromoblastes. Il reconnut l'influence des nerfs et conclut à un reflexe. Puis vinrent les travaux d'AXMANN (1853) sur la grenouille, de VIRCHOW (164), de LOTHAR MEYER (1854). WITTICH (177) (1854), sur la grenouille, montre que l'excitation électrique directe a une action plus marquée que l'excitation du nerf. A côté de l'action du système nerveux central, il admet un reflexe dans les ganglions sympathiques périphériques. LISTER (94) (1859) admet à peu près les mêmes conclusions. P. BERT (15) (1867), PELVET (1869), insistent sur la physiologie de la seiche. HERING (1869), GOLTZ (DE HALLE) (66), étudient également l'influence des nerfs ; ils font jouer un rôle indirect à la circulation de la peau.

POUCHET (1871-76) (122) précise certains faits : sur le turbot, il reconnaît l'influence du sympathique, le sectionne, sectionne le trijumeau, en déterminant des zones sombres paralytiques.

Avant la publication de ces recherches, VULPIAN (1873) (165) arrivait sur la grenouille à des conclusions analogues, et excluait en partie l'influence vasculaire admise par HERING. Après tant d'autres, il conclut également à l'activité plus ou moins indépendante des ganglions sympathiques.

P. BERT (1875) (14), sur le caméléon, par la section et l'excitation des centres (cerveau, moelle dorsale) conclut à l'indépendance des changements de couleur d'avec les organes nerveux centraux. De même, de KRUKENBERG (1880).

Nous citerons encore les travaux de LEYDIG (1873) (92), de LODE (1876) (95), de BIMMERMANN (1878) (18) ; ceux, très intéressants de FRÉDÉRICQ (1878) (56), de KLEMSIEWICZ (1878) (90), de R. BLANCHARD (24) (nature amœboïde des chromatophores des céphalopodes), de PHISALIX (1894) (128) (nature musculaire de ces mêmes organes) ; BIEDERMANN (17), au mémoire de qui nous renvoyons pour la bibliographie détaillée, et tout récemment FISCHER (57) (juillet 1896) ont repris la question dans des travaux intéressants.

Si nous résumons cet historique en quelques mots, nous voyons que l'influence nerveuse est universellement admise ; les auteurs s'accordent même sur le rôle à attribuer au sympathique, et à certains reflexes, dont le plus important est en relation avec la vue.

Que si l'on cherche, dans les auteurs, des détails sur le mécanisme de la rétraction et de l'extension cellulaires, nous voyons que, pour les uns, l'état de repos de la cellule est constitué par la forme sphérique et que l'excitation nerveuse amène l'état dilaté ou actif (BRUCKE, GOLTZ, etc.), pour les autres (VULPIAN, POUCHET, etc.), la paralysie est l'état dilaté ou rameux ; l'état actif est « la forme sous laquelle le corps présente la moindre surface ». — Pour les uns, l'excitation amène la rétraction, pour les autres, la dilatation. Mais tous les auteurs ne parlent d'action nerveuse que dans un sens, ne s'entendant pas, du reste, sur ce sens.

Or, tel n'est pas, selon nous, le mécanisme de l'action nerveuse. Nous n'avons trouvé nulle part (sauf peut-être pour les chromatophores musculaires des céphalopodes, P. BERT (15), KLEMZIEWICZ (90), PHISALIX (1), la notion propre des deux actions contraires commandées par des nerfs différents.

Or, tel est le principe général des actions nerveuses, et, de même que nous avons des nerfs vaso-constricteurs et vaso-dilatateurs, de même croyons-nous qu'il y a des nerfs chromato-constricteurs et des nerfs chromato-dilatateurs, difficilement isolables anatomiquement, contenus en proportions diverses dans les mêmes nerfs, mais ayant des centres différents et dont l'influence peut être mieux encore dissociée par l'action de certains réactifs physiologiques.

C'est dans ce sens personnel que nous allons considérer l'influence des nerfs.

Nos recherches ont été faites, presque uniquement, sur la grenouille, animal facile à se procurer, et pouvant être suivi de longues heures sur la platine du microscope.

La grenouille verte (c'est un fait connu depuis longtemps) éclaircit

(1) PHISALIX (128) surtout a montré le rôle modérateur et inhibitoire des ganglion cérébroïdes, vis-à-vis des autres centres chromatophoriques sous-œsophagiens. Mais nous avons affaire à une action nerveuse sur un organe musculaire. Cette inhibition est donc beaucoup plus compréhensible que celle dont nous voulons parler, agissant sur le protoplasma d'une cellule conjonctive. Les chromatophores des céphalopodes ne sont pas en cela comparables aux chromatoblastes des grenouilles.

à la *lumière* et prend une teinte jaune vert. Au microscope, les chromoblastes sont alors en boule. Dans un aquarium sombre, la grenouille reprend une livrée foncée et ses chromoblastes s'étalent. Mais, si nous mettons à l'obscurité complète deux grenouilles, l'une claire, l'autre foncée, la première fonce lentement, l'autre éclaircit. Au bout de 24 heures, les deux grenouilles présentent la même teinte intermédiaire.

Nous avons fait plusieurs fois cette expérience avec le même succès. Parfois, néanmoins, la grenouille privée de sensations lumineuses, garde purement et simplement la teinte qu'elle avait avant.

Nous voyons donc que, d'une manière générale, en dehors de toute excitation, les chromoblastes prennent une position mixte d'équilibre ; le système nerveux modifiera, suivant l'excitation, leur situation dans un sens ou dans l'autre.

Cette action de la lumière est d'autant plus curieuse que, d'après HERMANN, les larves de grenouille (et nous avons pu vérifier le fait), d'après FISCHER, les larves de salamandre, réagissent en sens inverse ; la lumière qui contracte les chromoblastes adultes, fonce au contraire la couleur des larves.

La chaleur montre également un effet inverse sur la larve et sur l'adulte.

La lumière rouge est celle qui a le moins d'action, la lumière verte et bleue présente la même action que la lumière du jour.

La *chaleur* produit une action nette, chromato-constrictive. Mettons deux grenouilles, l'une foncée, l'autre claire, dans un cristalliseur chauffé progressivement à l'étuve jusqu'à 30°. Progressivement la grenouille claire éclaircit encore ; la grenouille foncée paraît se mettre un peu moins vite en train. Il y a dans l'excitation un temps perdu, notablement plus considérable que pour la grenouille à chromoblastes à moitié rétractés. Au microscope, la membrane interdigitale présente des chromoblastes en boule ; les vaisseaux sont très dilatés. La chaleur est un exemple de dissociation entre les excitations chromatomotrices et vasomotrices qui généralement s'associent.

Nous avons vu que FISCHER a foncé par la chaleur les larves de salamandre, et que l'action est inverse chez la larve et chez l'adulte.

Nous avons pu trouver un certain nombre de réactifs à action nette chromato-constrictive.

Un des plus nets est le chlorhydrate d'aniline, dont nous avons déjà parlé.

La dose doit être moindre de  $1/2^{\text{cc}}$  environ d'une solution à 5 %. Nous avons en effet remarqué que les grenouilles profondément intoxiquées, et qui meurent après l'injection, ne pâlisent pas comme les autres. L'action est générale et manque bien rarement. Mais nous devons ajouter à ce sujet qu'il y a des différences individuelles considérables : telle grenouille devient jaune à la suite d'une injection de quelques gouttes ; telle autre change à peine.

Nous faisons nos injections, soit dans le sac lymphatique dorsal, soit dans le péritoine : nous avons remarqué que la zone d'injection dans le sac dorsal conservait une couleur foncée d'autant plus frappante que l'animal éclaircissait davantage. Cette zone foncée disparaît en partie au moment où l'injection est totalement résorbée, et la couleur de la peau devient uniformément claire.

L'action de cette substance est assez lente. L'éclaircissement commence au bout d'un quart d'heure et ne devient manifeste qu'au bout d'une demi-heure. Il faut compter environ quatre heures pour que les choses reviennent à l'état antérieur.

Cette action est plus rapide et plus nette l'été que l'hiver, et, d'une façon générale, à une température douce plutôt qu'au froid.

Nous avons étudié ailleurs les aspects microscopiques de chromatoblastes aux diverses phases de cette action.

D'autres substances agissent de même : la *nicotine*, par exemple. Nous avons injecté quelques gouttes d'une solution à 0,5 p. 100 à deux grenouilles, l'une claire, l'autre foncée : la grenouille claire ne s'est pas modifiée ; la grenouille foncée a éclairci assez rapidement. Mais une autre grenouille, ayant reçu une dose trop forte, est morte au bout d'une demi-heure sans avoir éclairci.

L'*ergotine* a été essayée par nous à la suite d'une remarque concernant les rapports des substances vaso-constrictives et chromato-constrictives. L'effet a été conforme à nos prévisions : quelques gouttes d'ergotine ont éclairci rapidement une grenouille foncée : au microscope, sur la membrane inter-digitale, les vaisseaux ont paru rétractés.

Par contre, l'*iodure de potassium*, vaso-dilatateur, éclaircit très nettement la grenouille ; il présente donc une opposition de propriétés, étant vaso-dilatateur et chromato-constricteur. C'est, avec la chaleur, un deuxième exemple de cette dissociation.

La *santonine* éclaircit progressivement l'animal jusqu'à la teinte jaune pâle. On pouvait se demander si cette substance n'agissait pas par l'intermédiaire de la vue. La vision colorée en jaune, occasionnée par la sautoninè, est, chez l'homme au moins, un fait bien connu. Peut-être la grenouille, à vision jaune, s'adaptait-elle à la teinte de ce qu'elle voyait ; peut-être cette action n'était-elle qu'un phénomène de pseudomimétisme ? Nous avons répété l'expérience sur une grenouille aveuglée avec le même résultat. La santonine n'agit donc pas par réflexe oculaire.

L'*oxyde de carbone*, d'après BIEDERMANN (17), agit en éclaircissant, également.

En opposition avec ces substances, d'autres ont un effet précisément inverse et déterminent l'extension des chromatoblastes. Le type de ces substances chromato-dilatatrices, comme elle est le type des substances vaso-dilatatrices, est le *nitrite d'amyle*. C'est du reste, cette considération qui nous en a fait essayer l'action.

Le nitrite d'amyle s'emploie, soit en injection dans le sac lymphatique dorsal ou dans le péritoine, soit en vapeurs, en versant quelques gouttes sous une cloche. Si l'on dépasse la dose toxique, l'effet produit n'est plus aussi net et la grenouille meurt, foncée, mais moins que si la dose était moindre.

Cette action peut s'exercer rapidement sur une grenouille éclaircie par le chlorhydrate d'aniline, elle fonce alors rapidement et l'on peut suivre l'examen des chromoblastes sur la membrane inter-digitale.

Si on injecte à la fois  $\frac{1}{2}$  cc. de la solution de chlorhydrate d'alinine à deux grenouilles, et qu'aussitôt après, on injecte, à l'une des deux, quelques gouttes de nitrite d'amyle, la grenouille, qui a reçu les deux, reste longtemps stationnaire, alors que l'autre éclaircit rapidement. Les deux actions se contrarient et se détruisent. Il y a antagonisme physiologique.

Avec l'*éther* les résultats sont moins nets ; c'est pourtant une des rares substances dont l'action soit notée par les auteurs. VULPIAN remarque que les grenouilles éthérisées pour une opération, brunis-

sent. Nous avons obtenu ce résultat, mais d'une façon incomplète et inconstante.

Avec le *chloral*, résultats de même sens. Mais, là encore, le voisinage des doses toxiques reste, sans effet.

Les *carbonates* agissent en fonçant la peau (BIEDERMANN) (17). D'après LISTER (94), l'*huile de croton*, la *cantharide* foncent localement la peau.

Un cristal de *sel marin* mis sur la peau fonce l'endroit avec lequel il est en contact.

Si on injecte une solution étendue, il semble altérer le pigment. Une solution concentrée injectée dans le sac dorsal détermine une altération immédiate des couleurs, permanente ; la grenouille prend une teinte gris sale, comme décomposée.

L'action de ces différentes substances est bien une action nerveuse, qu'elle soit centrale ou périphérique.

Détachons, en effet, deux lambeaux de peau, l'un clair, l'autre foncé, sur deux grenouilles vivantes et faisons-les plonger dans des solutions étendues, le foncé de chlorhydrate d'aniline, le clair, de nitrite d'amyle ; ces lambeaux encore vivants, et qui sont capables, sous l'influence d'un courant électrique de changer de teinte, conservent leur teinte antérieure. L'action de ces substances est donc une action à distance.

Pouvons-nous localiser les conducteurs de ces actions chromatotrices et ces conducteurs sont-ils différents pour les excitations constrictrices et dilatatrices ? Si on sectionne le nerf sciatique de la grenouille, pour nombre d'auteurs (AXMANN, HERING, GOLTZ (66), VULPIAN (165), etc.), la patte énervée devient plus foncée.

Nous avons refait souvent cette expérience ; le résultat nous a paru inconstant et peu concluant. C'est, du reste, aussi l'avis de BIEDERMANN (17). Cet auteur met la grenouille à l'obscurité et à la lumière ; or la patte énervée, même plus foncée, subit les changements de coloration habituels.

Nous avons mis dans l'eau à 30° une grenouille à sciatique coupé : les variations des deux membres se sont effectuées parallèlement.

A la suite d'injections de chlorhydrate d'aniline, la patte énervée a pâli comme l'autre ; comme l'autre, elle est devenue plus foncée à la suite d'injections de nitrite d'amyle.

Les variations quotidiennes spontanées, mal déterminées, de ces grenouilles présentaient un jour une coloration claire, le lendemain une coloration foncée. Or les deux pattes avaient toujours des variations de même sens.

Même lorsqu'au début, après la section, on avait noté de légères différences, ces différences s'atténuaient comme par l'établissement d'une voie complémentaire d'innervation.

Nous citerons le cas d'une grenouille à sciatique droit coupé. Le premier jour, une injection de chlorhydrate d'aniline éclaircit beaucoup le côté normal. Au microscope la membrane interdigitale gauche présentait des chromoblastes en boule; ils étaient étalés à droite.

L'expérience répétée quelques jours après, a montré dans les deux pattes le retrait égal des chromoblastes consécutivement à l'injection.

Pour démontrer d'une manière plus évidente encore le rôle du nerf sciatique dans la coloration, nous avons fait l'expérience inverse:

Au lieu de couper le nerf, nous avons tout coupé, sauf le nerf.

La jambe est entièrement sectionnée entre deux ligatures partielles; le nerf est conservé, et n'est par compris dans la ligature.

Nous injectons alors du chlorhydrate d'aniline une demi-heure après; la grenouille est pâle; chose curieuse, la patte rattachée seulement au corps par le nerf, a pâli plus vite et davantage que l'autre.

Nous procédons alors à l'expérience inverse: la grenouille est mise sous une cloche avec quelques vapeurs de nitrite d'amyle; elle fonce presque aussitôt; là encore la patte sectionnée, mais énervée, fonce plus vite et plus énergiquement que la patte saine.

Il semble donc que la conductibilité par le sciatique suffise à déterminer les changements de coloration dans les deux sens; le fait d'avoir retranché toute autre action, semble, de plus, avoir éliminé des causes secondes qui contrariaient l'action propre chromato-motrice.

Nous pouvons conclure de cette expérience que le sciatique contient des fibres constrictives et dilatatrices, de même que, de l'expérience précédente (section du sciatique), nous pouvons conclure que des fibres chromato-motrices existent en dehors du sciatique.

Ces fibres sont probablement contenues dans le réseau péri-artériel, comme semble le prouver l'expérience suivante :

On sectionne toute une patte, après avoir isolé l'artère ; le membre inférieur n'est rattaché au tronc, que par l'artère ; la circulation même est supprimée, probablement par la suppression des voies de retour ; car au microscope on ne voit bientôt plus aucune circulation sanguine dans la membrane interdigitale.

On fait alors une injection de chlorhydrate d'aniline, les deux pattes semblent subir en même temps le même éclaircissement.

Nous ne pouvons admettre une excitation périphérique par le réactif, puisque la circulation étant très rapidement interrompue, la patte ne peut recevoir aucune parcelle du réactif. La seule chose qui ait subsisté, reliant la patte au reste du corps où se trouve le poison, est le réseau nerveux périvasculaire. Nous sommes donc en droit de dire que ce réseau contient des fibres chromato-motrices.

Rappelons enfin l'expérience de BIMMERMANN (18), que nous n'avons pas reproduite du reste. On peut, par excitation du bout central du sciatique sectionné, déterminer une couleur pâle de toute la peau, sauf du territoire paralysé.

Nous concluons donc : que le sciatique contient des fibres centripètes déterminant un réflexe chromato-moteur ; qu'il contient des fibres centrifuges, les unes chromato-dilatatrices, les autres chromato-constrictives.

Que des nerfs de même nature sont également contenus dans la gaine péri-artérielle et peuvent suppléer les premiers.

Si on cherche à suivre plus haut, la localisation des fibres chromato-motrices, on arrive également à la notion de voies multiples.

L'influence de la *moelle*, est reconnue par sa section.

Après section à la région dorsale, la grenouille subit les mêmes variations de teinte dans le train postérieur paraplégie et le reste du corps.

La chaleur, le chlorhydrate d'aniline et le nitrite d'amyle déterminent des variations uniformes.

VULPIAN (165) note pourtant une paralysie plus ou moins complète des cellules pigmentaires dans les deux membres postérieurs, après section de la moelle, en avant de l'origine des nerfs lombaires.

Il semble que là, comme dans la section du sciatique, on trouve des différences individuelles tenant à une répartition, variable, des

fibres chromato-motrices dans les divers trajets intermédiaires, étendus entre les centres et la périphérie.

Après section médullaire au niveau du bulbe, la grenouille prend spontanément une teinte foncée. Néanmoins, la chaleur, la lumière, le chlorhydrate d'aniline peuvent déterminer des changements de coloration.

L'écrasement du cerveau ne paraît déterminer aucun trouble dans l'action de la chaleur, du nitrite d'amyle et du chlorhydrate d'aniline.

L'influence du *sympathique* est manifeste chez les poissons (POUCHET) (122). VULPIAN (165), par l'arrachement du ganglion sympathique cervical, obtient également une paralysie des chromatoblastes chez la grenouille.

Nous avons sectionné le sympathique abdominal d'un côté, sans empêcher les réactions chromato-motrices consécutives à l'action de la chaleur, du nitrite d'amyle et du chlorhydrate d'aniline.

Il y a probablement là aussi, plusieurs voies capables de suppléances.

Le plus souvent le changement de couleur spontané est le résultat d'un *réflexe*.

BIMMERMANN (18), nous l'avons vu, a montré le changement de coloration consécutif à l'excitation centripète du sciatique.

STEINACH (181) exposant une grenouille à la lumière, en garantissant des carrés de peau, a montré que ces carrés seuls, restaient foncés ; il y a donc un réflexe local cutané.

Mais le réflexe est généralement à point de départ oculaire.

La teinte varie généralement avec la coloration du fond. JURINE (Lotes du lac Leman), DE LA BLANCHÈRE (16) (tanches), POUCHET (122) (turbot), STARK, RÉGNARD (136) ont constaté et étudié ces variations avec l'éclairage du fond.

Ce réflexe ne se produit plus après arrachement des yeux (POUCHET) (125) ; d'autres expériences du laboratoire de STRICKER montrent que l'ablation des yeux est suivie de la dilatation permanente des chromatoblastes noirs.

Nous avons aveuglé une grenouille ; sa teinte est devenue rapidement très claire, sans variation suivant l'éclairage ; cependant toutes les autres grenouilles de l'aquarium, dans l'eau froide, étaient très foncées.

Cet état a duré plusieurs jours ; le troisième jour, mise au grand soleil, elle fonce ; transportée à l'ombre, elle s'éclaircit au contraire ; alors qu'un témoin subit le changement inverse.

Plusieurs jours après (10 jours environ), la grenouille mise au soleil éclaircit légèrement, elle fonce à l'obscurité.

Il semble qu'après une période d'indifférence, l'éducation des nerfs de la peau aux impressions lumineuses se soit faite en partie ; d'abord la lumière agit, mais à contre-sens ; puis, après cette période d'incertitude, la réaction devient normale, et la lumière agit par réflexe cutané, comme primitivement, elle agissait par réflexe oculaire.

De ces différentes recherches, il résulte :

1° Que l'action des substances chromato-dilatatrices et chromato-constrictives ne s'exerce pas directement, mais par l'intermédiaire du système nerveux.

2° Que le sciatique contient deux sortes de fibres chromato-motrices (fibres d'excitation et fibres d'arrêt) et, de plus, des fibres centripètes.

3° Que le réseau nerveux péri-artériel contient également ces deux sortes de fibres.

4° Ces deux voies se suppléent, et suivant l'individu, il semble y avoir une localisation plus spéciale dans l'une ou l'autre voie.

5° De même de la moelle et du sympathique qui semblent contenir chacun des fibres chromato-matrices, mais en proportions variables, et se suppléant largement.

6° Les centres sont mal définis (BIEDERMANN (17), VULPIAN (165), partie supérieure de la moelle). Il est probable qu'ils sont multiples et étagés sur une grande surface.

7° Les réflexes cutanés et optiques sont une des grandes causes de changement de coloration.

Il semble que le fait de supprimer la vue, développe davantage la sensibilité cutanée à la lumière, et que les réflexes oculaires sont suppléés par l'éducation des réflexes cutanés.

#### IV.

Nous ne dirons que quelques mots des influences biologiques qui font varier la coloration, non plus que du but causal de cette coloration. Ce chapitre de la pigmentation est en effet encombré d'une

multitude de travaux, et pourtant, la lumière est loin d'être faite.

Il semble, en effet, que le problème soit des plus complexes et que des causes inverses se contrarient constamment : nous n'en citerons que deux exemples :

La lumière a sur les cellules une action très nette : elle les surcharge de pigment. C'est probablement un acte de défense contre le passage des rayons chimiques. La pigmentation protège les cellules et les terminaisons nerveuses. De là viennent le halage, les éphélides, la pigmentation consécutive aux érythèmes solaires.

Cette action est remarquable sur l'homme : elle est également manifeste sur l'animal.

Par contre, une défense de l'animal d'un autre ordre, le mimétisme, défense très répandue tend à identifier la couleur de l'animal avec celle du milieu. Plus donc le sol sera éclairé, plus l'animal tendra vers une teinte claire. Le soleil qui fonce la peau pour la garantir contre les rayons chimiques, l'éclaircit indirectement pour garantir l'animal en le cachant à ses ennemis. Suivant les circonstances, l'un ou l'autre facteur l'emportera et l'on trouvera des races qui foncent vers le Sud, d'autres races qui éclaircissent.

Nous donnerons un autre exemple se rapportant à l'action de la chaleur :

Une surface noire absorbe plus de chaleur qu'une surface blanche ; à mesure donc que l'animal aura besoin de se défendre contre la chaleur extérieure, il aura intérêt à éclaircir. Par contre le rayonnement de chaleur venant du même animal est plus intense avec une surface noire : plus il sera foncé, plus donc il perdra de chaleur, et ce sera une défense contre la chaleur que cette même teinte noire qui pourtant l'absorbe davantage.

Il y aurait, du reste, grand intérêt à distinguer entre les animaux à peau découverte, à qui ces raisonnements peuvent être applicables, et ceux revêtus de phanères qui constituent une protection souvent efficace, et contre l'activité chimique des rayons solaires, et contre l'absorption de chaleur externe, et contre le rayonnement de la chaleur animale. La pigmentation, en tant que défense, est alors complètement superflue, et les autres causes de pigmentation passent au premier rang (beauté et éclat de la parure du mâle pendant le rut, ayant une grande influence sur la sélection naturelle ; mimétisme servant à dissimuler l'animal, chasseur ou chassé, etc.).

Ce n'est donc que par un examen minutieux des faits, en prenant des animaux à peau nue, que l'on pourra dissocier les différents facteurs physiologiques de la pigmentation ; l'homme est certainement l'animal le plus facile à étudier à ce point de vue. Or les causes de pigmentation peuvent se résumer en ceci : toutes les fois qu'une cellule épidermique est attaquée, elle réagit en produisant du pigment.

La peau est-elle exposée aux rayons chimiques ? à ceux du soleil comme à ceux de la lumière électrique, aux rayons solaires reflétés par la glace (BOWLES) (31), etc., elle se défend en se pigmentant, et si elle ne le fait pas, si surtout cette peau est débile et mal nourrie (Pellagre) elle est attaquée par les rayons chimiques et il se fait un erythème (BOUCHARD) (25) : mécanisme très curieux car c'est en même temps un procédé de défense : la congestion de l'érythème laisse pour trace une pigmentation hématique d'un autre ordre qui supplée à la pigmentation autochtone débile et insuffisante.

La peau est-elle exposée à des actions chimiques irritantes ? elle se défend en faisant de la pigmentation : telles les traces de vésicatoires, de badigeonnages à la teinture d'iode, etc.

La peau est-elle exposée à des actions mécaniques ? elle se défend généralement en se pigmentant : telle la pigmentation consécutive aux frottements, à l'empreinte du corset, la pigmentation du mamelon, etc. Il est vrai que parfois un effet inverse se manifeste et donne lieu à une plaque de décoloration.

La peau est-elle exposée à l'humidité, et à la macération qui en résulte, elle se pigmente encore : telle la région des aisselles, des organes génitaux et de toutes les parties riches en glandes sudoripares, ou soumises à des écoulements pathologiques.

Si l'organisme s'affaiblit, les cellules ont besoin d'être défendues plus énergiquement, et se pigmentent : telle la pigmentation de la grossesse, de la tuberculose, etc.

En résumé, à toutes les causes d'irritations, la cellule cutanée répond en créant du pigment : cette défense dont le but est un avantage contre la lumière, est devenue un processus général qui devient une réponse à toute excitation, réponse tombant parfois à faux.

Inversement, les causes de dégénérescence de la cellule lui enlèvent cette faculté procréatrice du pigment.

L'albinos est un dégénéré : d'autres dégénérescences l'accompagnent (surdité chez le chat, DARWIN) (40), résistance moindre aux injections, — courte vitalité, etc.), généralement l'albinisme est le fruit d'une trop longue consanguinité.

La cellule vieille et affaiblie ne fait plus de pigment (canitie de l'homme, plumes blanches des vieilles poules de Cr vec ur, etc., chevaux gris à proportion croissante de poils blancs).

Si donc nos greffes nous ont montré la vitalité plus grande des parties pigmentées, nous retrouvons en biologie générale des faits comparables : la pigmentation nous apparaît comme un signe de vitalité cellulaire, comme une défense générale de la cellule épidermique.

Mais inversement, nous devons dire un mot de l'action nocive du pigment.

Il est une règle se confirmant de plus en plus : les pigments sont toxiques : l'urine décolorée perd une partie de sa toxicité (BOUCHARD), (26) de même de la bile.

  la suite d'injections pigmentaires, nous avons vu l'état de dégénérescence que présentaient, dans le foie, dans les capsules surrénales, les cellules surchargées de pigment.

Nous avons vu de même les ovules surchargés de pigment, se déformer et s'atrophier.

C'est peut-être en partie pour diminuer ou fixer cette toxicité que le pigment prend la forme granulée insoluble.

Comment concilier ces deux faits contradictoires ? D'une part, une énergie plus grande des cellules pigmentaires, d'autre part, une toxicité considérable du pigment vis-à-vis des cellules ?

Peut-être les granulations sont-elles toxiques surtout pour les organismes autres que ceux qui les ont sécrétées, comme il en est dans les cas de nos injections.

Peut-être aussi, les seules cellules capables de supporter une surcharge pigmentaire résistent-elles, les autres, plus faibles, disparaissant. Les cellules pigmentées seraient les plus vigoureuses, non pas parce qu'elles sont pigmentées, mais parce qu'elles seules étaient en état de résister à la pigmentation.

---

## CONCLUSIONS.

1° Le granule pigmentaire paraît n'être ni un bioblaste, ni la simple cristallisation d'un corps chimique colorant : il paraît être constitué d'une partie protoplasmique complexe, ayant fixé le colorant, généralement à l'état de teinture.

Le passage du pigment de l'état soluble à l'état insoluble (œuf de grenouille, etc.), n'est donc pas dû au changement d'état d'un corps devenant insoluble, mais à un phénomène beaucoup plus vital, correspondant à la formation d'un granule protoplasmique.

L'origine du granule peut se faire à l'intérieur d'une cellule (cellule épidermique basale, etc.), ou, en dehors d'elle, par fragmentation d'un élément anatomique (globule rouge dans le tube digestif de la sangsue, dans les ecchymoses, peut-être aussi par l'action de certains réactifs : alcool, etc.).

La disparition du granule est très difficile à réaliser au point de vue chimique. Il semble que, dans l'organisme, cette disparition s'effectue assez simplement : les leucocytes d'une part et les cellules surrénales, probablement aussi d'autres éléments, paraissent parfois contenir des granulations plus pâles, en train de se décolorer et de disparaître.

Le pigment s'élimine, de plus, à l'état de granule (desquamation cutanée, reins, intestin).

II. v. La cellule pigmentaire paraît sécréter elle-même ses granules.

La pigmentation épidermique est autochtone.

La pigmentation dermique peut être, également, autochtone : elle peut, par contre, dériver de la transformation, en éléments fixes, des cellules mobiles servant à la résorption du pigment épidermique vers l'intérieur.

Ces conclusions dérivent de l'examen de diverses pièces et surtout de l'examen histologique des greffes pigmentées.

Une cellule épidermique pigmentée transplantée sur un territoire non pigmenté, donne naissance à des cellules filles faisant du pigment : l'origine est donc bien autochtone.

Une cellule mésodermique pigmentée (cellule choroïdienne), transplantée de la même manière, donne naissance à des cellules

mésodermiques également pigmentées : l'origine est encore autochrome :

Si on suit l'évolution d'une greffe épidermique pigmentée, on voit que la pigmentation, d'abord épidermique, devient ensuite dermique. Si, même, la greffe se résorbe, la pigmentation devient à un certain moment, uniquement dermique : ceci prouve l'existence du pigment dermique par fixation dans le derme des cellules mobiles résorbant le pigment épidermique.

L'inverse ne s'observe jamais.

β. La cellule pigmentaire de la rétine chez les mammifères, de la peau chez les animaux inférieurs, jouit d'une mobilité considérable de son pigment.

Nous avons étudié surtout le chromoblaste de la grenouille, et la mobilité de ses granules, au moyen de l'action du chlorhydrate d'aniline qui les réunit au centre, et du nitrite d'amyle qui les étale.

Si on suit la rétraction au microscope, on voit que les prolongements, d'abord uniformément pigmentés, se fragmentent en îlots pigmentés qui paraissent libres et indépendants.

Le protoplasma de l'ancien prolongement n'est ni visible, ni colorable : cette figure éveillerait l'idée d'une clasmatose : mais on voit fort bien, par la suite, le transport des granulations en direction centripète, d'un amas à l'autre : le prolongement non visible existe donc encore.

Dans une deuxième phase, une fois tous les granules transportés au centre, peut-être les prolongements se rétractent-ils, puisque, parfois, à une nouvelle expansion, ils n'occupent pas la place qu'ils avaient auparavant.

Au début, au moins, c'est donc le granule qui se meut à l'intérieur du prolongement, comme dans la cellule rétinienne du mammifère.

III. Au point de vue anatomo-physiologique, nous avons étudié l'influence de la granulation par la méthode des injections de pigment (pigment choroïdien, pigment de mélanose de cheval, etc.).

Les injections intra-veineuses massives nous ont donné une localisation élective du pigment, en amas agglutinés, dans le foie, la rate et les poumons.

Le pigment s'élimine, non agglutiné, par les reins, surtout au niveau du glomérule, et par l'intestin.

Les injections locales (péritonéales et sous-cutanées), nous ont donné parfois une fixation considérable du pigment au niveau des capsules surrénales : en grande quantité, le pigment détruit la cellule et la fait disparaître : en moindre quantité il y a lutte : la cellule surrénale englobe des granulations, mais généralement desquame ; enfin, s'il y a moins de granulations, la cellule les englobe, paraît les décolorer et probablement les fait disparaître. Ce mécanisme ne s'est pas uniformément montré aussi net. Généralement il y a peu de pigment, et le phénomène passe à peu près inaperçu.

Nous avons observé d'autres localisations curieuses : telle la localisation uniquement dans le grand épiploon, de pigment injecté sous la peau. Cette absorption d'une injection sous-cutanée à travers le péritoine avec fixation dans le grand épiploon, organe lymphoïde étalé, s'est reproduite deux fois.

Enfin jamais, à la suite d'injections même dermiques, on n'a observé d'infiltration épidermique de pigment.

IV. L'influence de la cellule a été, surtout, étudiée par la méthode des greffes pigmentées : une cellule noire greffée sur un territoire blanc donne naissance à une tache noire, en extension : la surface noire représente la descendance de la cellule greffée. Par contre, la greffe d'une cellule blanche sur territoire noir se résorbe. D'une manière générale, la vitalité de la cellule noire est plus considérable que celle de la blanche.

Mais par des modifications imprimées aux deux organismes fournissant l'un la greffe, l'autre le porte-greffe, on peut intervertir ces rapports (vitiligo). L'index colorimétrique constitué par la tache pigmentée permet de mesurer la vitalité de la cellule greffée et ses variations suivant les conditions expérimentables où on la place. On peut par cette méthode, étudier les influences qui atténuent ou renforcent la vitalité d'une cellule : parmi les causes atténuantes, nous avons remarqué l'âge, les infections, les intoxications, etc. ; Une greffe venant d'animaux vieux ou malades se résorbe sur des animaux jeunes et sains : inversement, une greffe d'animaux sains se développe rapidement sur les animaux vieux ou malades. Le passage en série atténue la virulence de la cellule, etc. Par contre les excitations faibles, lumière, agents chimiques, etc., renforcent la vitalité de la cellule.

Cette technique permettra d'aborder divers problèmes d'énergétique cellulaire : on peut même espérer, après étude des causes propres à renforcer la virulence de la cellule, faire dévier une cellule de son type normal et créer ainsi des éléments atypiques et pathologiques.

La greffe pigmentée n'évolue pas et se résorbe sur les animaux albinos : à côté donc de l'influence considérable de la cellule, il y a place pour une influence générale de l'organisme, influence s'exerçant d'une façon probablement complexe et encore inconnue. Nous étudions actuellement le rôle des différentes sécrétions dans la résorption de ces greffes sur animaux albinos.

V. Nous avons ensuite étudié l'influence des nerfs sur la pigmentation : cette influence est surtout marquée sur les animaux à granulations pigmentaires mobiles.

Sur la grenouille, nous pouvons admettre deux sortes d'actions nerveuses : une action chromato-constrictrice, une action chromato-dilatatrice. Un certain nombre d'agents dissocient ces actions : telle la lumière, la chaleur, le chlorhydrate d'aniline, la santonine, l'ergotine, l'iodure de potassium, etc., qui déterminent un mouvement centripète de la granulation : tel le froid, le nitrite d'amyle, le chloral, l'éther, et localement la térébenthine, etc., qui déterminent un mouvement centrifuge.

Ces actions se produisent par l'intermédiaire des nerfs, sans qu'on puisse entrevoir le mécanisme direct de l'influx nerveux sur la marche du granule, ou sur le protoplasme ambiant. Elles ne se produisent pas sur un fragment de peau qui vient d'être détaché.

Le sciatique contient les deux ordres de fibres : de même du système nerveux péri-artériel : ces deux voies se suppléent l'une l'autre.

De même de la moelle et du grand sympathique qui paraissent tous deux contenir les deux ordres de fibres.

Les réflexes cutanés et oculaires sont les plus importants : le réflexe cutané peut par éducation sur une grenouille aveugle suppléer le réflexe à la lumière disparu.

VI. L'influence des différents organes est, à l'heure actuelle à peine entrevue.

La capsule surrénale, nous l'avons vu, paraît fixer et détruire en

partie le pigment : on connaît, du reste toutes les théories pathogéniques de la maladie d'Addison.

Le *foie* joue certainement, dans nombre de cas un rôle prépondérant (paludisme, cirrhose pigmentaire, etc.). Nous avons pu faire disparaître avec M. GILBERT, un cas de vitiligo, par opothérapie hépatique, mais ce rôle est peu défini et probablement indirect.

Le *thymus*, d'après ABELOUS et BILLARD (3), jouerait un rôle dans la pigmentation : nous n'avons pu cependant, obtenir les mêmes résultats que ces auteurs.

Enfin les *organes lymphoïdes* paraissent, en partie détruire les granules pigmentaires, et comme tels, doivent avoir un rôle dans la pigmentation.

La pigmentation de l'acanthosis nigricans paraît accompagner généralement des néoplasmes touchant au péritoine.

Toutes ces influences sont encore vagues. Des expériences en cours seront ultérieurement publiées.

VII. Au point de vue physiologique, le problème est généralement très complexe et les causes éthologiques se contrarient. D'une façon générale, on peut envisager la pigmentation comme une défense de la cellule contre les rayons lumineux, surtout chimiques. Cette réaction de défense est devenue générale contre toutes les excitations (mécaniques, chimiques, etc.) en déviant de sa signification primitive.

Au point de vue ontogénique, peut-être doit-on considérer avec M. GIARD, la localisation cutanée du pigment comme la fixation, pour cause d'utilité publique, des substances toxiques primitivement excrétées par cette voie, mais dont la rétention a modifié en mieux les conditions d'existence de l'individu.

Paris, 15 novembre 1896.

---



20. BLASCHKO. — Verhandl. des X intern. med. Kongres in Berlin. *A. f. dermatologie*, 1891.
21. DE BLAINVILLE. — Organisation des animaux, 1822.
22. DE BLAINVILLE. — Physiol. gén. et comparée, 1833.
23. BLANCHARD (R.). — Peau des lézards. *Soc. Zool. de France*, 1880.  
Chromatophores des Céphalopodes. *Soc. Zool.*
24. BLANCHARD (R.). — Pigmentation du diaptomus. *C. R.* CX.
25. BOUCHARD (Ch.). — La pellagre. Paris.
26. BOUCHARD (Ch.). — Auto-intoxications. Paris, 1887.
27. BONNET. — Haarspirales und Haarspindeln. *Morph. Jahrb.*, 1886.
28. BONNET. — Haut und Anfrange (ELLENBERGER. Vergleichend Hist. der Haussaüge thiere, Berlin, 1887).
29. BONNET. — Ueber Eingeweide melanose. *Verhandl. D. ph. med. Ges. Wurtzburg*, 1890.
30. BOINET. — Ablation de c. surrénales. *Soc. Biologie*, 1895.
31. BOWLES. — Infl. des rayons solaires sur la peau. *Monatshefte f. prak. dermat.*, 1894.
32. BROWN-SEGUAUD. — Physiol. des caps. surrénales. *Arch. gén. de médecine*, 1856.
33. BRUCKE. — Ueber den Farbenwechsel der Chameleonen. *Sitz. q. ber. O. Win. Ak.*, 1851-52.
34. BRAULT. — Pigment pathol. *Bull. Soc. Anat.*, 1895.
35. CARNOT et DEFLANDRE. — Greffes pigmentées. *Soc. de Biologie*, 1896.
36. CARNOT (P.). — Nerfs chromato-moteurs. *S. Biologie*, 1896.
37. CASPARY. — Ueber den Ort. der Bildung des Haut pigments. *Arch. f. dermat. und. Syph.*, 1891.
38. COHN. — Revue générale in *Monatshefte prak. Derm.*, 1891.
39. CHASANOWITZ. — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Kohlensäure Ausscheidung in thierischen Organismos, th. Koenigsberg, 1872.
40. DARWIN. — Origine des espèces.
41. DEMIEVILLE. — *Arch. Virchow's*, LXXXI.
42. DOGIEL. — Rétine des Ganoïdes. *A. f. mikr. Anatomie*.
43. DONDERS. — Untersuchungen uber die Entwicklung und den Wechsel der cilien. *A. f. Ophthalm.*, 1858.
44. DUBOIS et RENAUT. — Sur la continuité de l'épithélium pigmenté de la rétine avec les segments externes des cônes et des bâtonnets. *C. R.*, 1889.
45. DELÉPINE. — Pigment cutané. *The journ. of phys.*, XII, 1890.
46. EBNER. — Mik. Studien uber Waschthum und Wechsel der Haare. *Sitzungsber. d. Akad. Wien.*, 1876.
47. EDWARDS (W.). — Influence des agents physiques sur la vie, Paris, 1824.
48. EHLMANN. — Ueber das Ergraun der Haare und verwandte Progresse. *All. Wiener méd. Zeitschrift*, 1884.

49. EH RMANN. — Zur Kenntniss von der Entwickl und Wanderung. des Pigments bei den Amphibien. *A. f. dermat. u. Syph.*, 1892.
50. EH RMANN. — Untersuchung über die Phys. des Haut Pigmentes. *Viertel jährsch. f. dermat. u. Syph.*, 1885.
51. EIMER. — Über die Zeichnung der Thiere. *Zool. Anzeiger*, 1882-86.
52. ERMANN. — Rôle thermique de la couleur de la peau. Analysé in *Rev. scientifique*, 1895.
53. FICK. — Ueber die Ursachen der Pigmentirung in der Netzhaut. *Arch. f. ophthalm.*, XXXVII.
54. FEIERTAG. — Ueber die Bildung der Haare. *Dissert. Dorpat*, 1875.
55. FLEMMING. Zelltheilungen in den Keimschichten des Haares. *Monatsh. f. dermat.*, 1884.
56. FREDERICQ. — Physiol. du poulpe commun. *Arch. Zool. exp.*, 1878.
57. FISCHER. — Origine du pigment. *Arch. f. mik. Anat.*, 1896.
58. FLOYD. — Chemical character of the pigment of the negro skin. *Jour. of the chemical Soc.*, 1877.
59. FUBINI et BENEDICENTI. — Infl. de la lumière sur le chimisme respiratoire des anim. hibernants. *Arch. Italiennes de Biol.*, 1891.
60. GARCIA. — Beiträge zur Kenntniss des Haarwechsels bei mensch. Embryonen und Neugeborenen. *Morph. Arb.*, 1891.
61. GIARD. — Mimétisme et ressemblance protectrice. *A. Zool. exp.*, 1872 et *Bull. Scientifique*, 1888.
62. GIARD. — L'Empis ciliata insecte imitateur du Bibio Marci. *Bull. Scientifique*, 1873.
63. GIARD. — Sur le mimétisme parasitaire. *Ann. Société entomologique de France*, 1894.
64. GIROD. — Chromatophores des Céphalopodes. *Arch. Zool. exp.*, 1883.
65. GIROD. — Glande du Noir des Céphalopodes, th. doctorat ès-sciences, Paris.
66. GOLTZ (de Halle). — Congrès des naturalistes allemands, 1871. *Ann. in Rev. Scientifique*, 1872.
67. GOURFEIN. — Caps. surrénales. *Revue méd. Suisse Romande*, 1891.
68. HAACKE. — Über die Farben der Vogelfedern. *Ar. f. mik. An.*, 1890.
69. HALPERN. — Über das Verhalten des Pigments in der Oberhaut, des Menschen. *A. f. dermat. u. Syph.*, 1891.
70. HAMMER. — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Haut. Stuttgart, 1891.
71. HEINCKE. — Bemerkungen über der Farbenwechsel einiger Fische. *Zeitsch. d. nat. vereinsf. Schleswigs Holstein*, 1875.
72. HIRSCHFELD. — Unters. über die schwarzen Farbstoffe der Choroidea und verwandte Pigmente. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, 1889.
73. HALLIBURTON. — *Journ. of. Physiol.*, t. VI.
74. HERMANN. — Weitere Unters. des Verhalten der Froschlarven in galv. strom. *A. f. d. ges. physiol.*, 1886.

75. HEITZMANN. — *Mikr. morphol.*, 1883.
76. JUERGENS. — Sarcome mélanique carcinomateux. *Berl. klin. woch.*, 1895.
77. JARISCH. — Ueber die Anat. und Entwicklung der Oberhaut pigm. bei frosche. *A. f. dermat. und syph.*, 1891.
78. JARISCH. — Über die Bildung des Pigments in der Oberhaut Zelle. *A. f. dermat. und syph.*, 1892.
79. KAPOSI. — Über Pathogenese der Pigmentirungen und Enfl. der Haut. *A. f. dermat. u. syph.*, 1891.
80. KARG. — Studien über Transplantirte Haut. *A. f. an. und phys.*, 1888.
81. KAZZANDER. — Über die Pigmentat der Uterinschlamhaut. des Schafs. *A. f. mik. an.*, 1890.
82. KEY et RETZIUS. — Zur Kenntniss der Saftbahnen in der Haut d. Mensch. (en allemand. RETZIUS. *Biol. Unters.*, 1884).
83. KUHNE. — Zur Photochemie d. Netzhaut, Heidelberg, 1877.
84. KOLLIKER. — Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Zeit. f. wiss. zool.*, 1887.
85. KRAUSE. — Beiträge zur Kenntniss der Haut der Affen. *Diss. Berlen*, 1888.
86. KELLER. — Ueber den Farbenwechsel des Chameleons, und einiger anderer Reptilien. *Ar. f. d. ges. phys.*
87. KRUKENBERG. — Vergleich. phys. Studien. zu Tunis, Mentone u. Palermo, III. Abth., 1880.
88. KELSCH. — Tr. des maladies des pays chauds, 1889.
89. KELSCH. — An. path. des fièvres paludéennes. *Arch. phys.*, 1875. *Arch. gén. méd.*, 1880.
90. KLEMSIEWICZ. — *Sitz der. k. Akad. der Wissensch.*, 1878.
91. LANGERHANS. — Ueber die Nerven der. Mensch. Haar. *Virchow's Arch.*, 1868.
92. LEYDIG. — Ueber die aussere Bedeck. der Amphibien. *A. f. mik. An.*, 1873-76.
93. LIST. — Zur Herk. des Pigments in der Oberhaut. *Anat. Anzeig.*, 1889.
94. LISTER. — On the Cutaneous pigmentary Syst. of the Frag. *Phil. trans.* 1859.
95. LODE. — Beiträge zur Anat. und Phys. des Farbenwechsels. der Fische. *Sitz. d. Wiener Akad.*, 1890.
96. LÖB. — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Oxydations vorgenge in thieresch. Organ. *Pfluger's Arch.*, 1888.
97. LAVERAN. — Hématozoaire du paludisme. *C. R.*, 1881.
98. MAASS. — Zur Kenntniss des kornigen Pigments in Mensch. Körper. *A. f. mik. Anat.*, 1889.
99. MAURER. — Haut Sinnesorg. Feder und Haaranlagen. *Morph. Jahrbuch*, 1892.

100. MAYER. — Beitrage zur Lehre von Bau der Sinushaare. *A. f. mik. An.*, 1890.
101. METSCHING. — Beitrage zur Histol. des Haars. *A. f. mik. An.*, 1880.
102. METSCHING. — Histol. Studien uber Keratohyalin und Pigment. *Virch. Arch.*, 1889.
103. MILNE-EDWARDS. — Leçons sur la phys. et l'an. comp., t. X, 1874.
104. MAUREL. — Greffes dans les différentes races humaines. *S. Biologie*, 1878-1896.
105. MARC. — Vitiligo. *Virch' Arch.*, 1894.
106. MEYER. — Exp. faites avec des greffes de peau colorée. *Chicago med. Journ. and. Exam.*, 1876.
107. MEYERSON. — Zur Pigmentfrage. *Virchows' Arch.*, 1889.
108. MIURA. — Beitrag. zur Kenntn. der Melanins. *Virch. Arch.*, 1887.
109. MAC MUNN. — *Proc. Roy. Soc.*, 1883.
110. MEREJCOWSKI. — *C.R.*, XCIII.
111. MORNER. — Zur Kenntniss von den Farbstoffen der Melanotischen Geschw. *Zeit. f. phys. Chemie*, 1886.
112. MULLER. — Bewegungsercheinungen an. ramific. Pigmentzel., in der Epidermis. *Wurtzb. Naturwiss. Zeitsch.*, 1860.
113. MARCHAL (P.). — Coloration des animaux. *Rev. Scientifique*, 1885.
114. NENCKI und SIEBER. — Weitere Beitr. z. Kenntniss der Thierisch. Melanine. *A. f. exp. path. u. pharm.*, 1887.
115. NENCKI und BERDEZ. — Uber die Farstoffe der melanotischen Sarkome. *A. f. exp. path. u. pharm.*, 1886.
116. NEUMANN. — Beitrage zur Kentniss der pathol. Pigment. *Virch. Arch.*, 1888.
117. ORGIAS. — Etude sur la pathologie comp. des races humaines, à la Guyane. *Th. Paris*. 1886.
118. PFITZNER. — Die Epidermis der Amphibien. *Virch. Arch.*, 1867.
119. PERLS. — Nachweis. v. Eisenoxyd. in gewiss. Pigment. *Virch. Arch.*, 1867.
120. PICK. — *Vierteljareschrift f. dermat. und. Syph.*, 1884.
121. PLUSCHKOFF. — Beitrage zur Histol. der Haut bei Saugethieren, 1896.  
En russe: Analyse de Lukjanow, in *Schwalbes Jahrb.*, 1896.
122. POUCHET. — Infl. des nerfs sur la colorat. *Journ. an. et phys.*, 1876.
123. POUCHET. — Des colorations de l'épiderme. *Thèse Paris*, 1864.
124. POUCHET. — Transform. du sang en pigment. *S. Biol.*, 1880-87.
125. POUCHET. — Infl. Ablation des yeux. *Journ. anat. et phys.*, 1874.
126. POST. — *Arch. f. path. An. und physiol.*, CXXXV.
127. POULTON. — Orig. de la col. des larves phytophages. *Soc. Roy. de Londres*, 1886.
128. PHISALIX. — Chromatophores de la seiche. *A. phys.*, 1892.
129. PLATEV. — Ueber den Einfluss des Auges auf den thierisch. Stoffwechsel. *Pflugers Arch. f. ges. phys.*, 1875.

130. QUINCKE. — Ueber siderosis. Deutsch. Arch. f. klin., méd. Bd 25.
131. RANVIER. — Traité technique d'histologie.
132. RANVIER. — Arch. d'ophtalmol., 1882.
133. RECKLINGHAUSEN. — Handb. der all. Pathol. des Kreislaufes und der Ernährung, 1883.
134. REINKE. — Zellstudien über Pigment. *A. f. mik. An.*, 1894.
135. REINKE. — Unters. über die Horngebilde der Saugethierhaut. *A. f. mik. An.*, 1894.
136. REGNARD. — La vie dans les eaux. Paris, 1891.
137. RENAUT. — Dermatoses in dictionnaire Dechambre.
138. REAL-Y-BEYRO. — Embryologie de l'œil, th. Paris, 1885.
139. RETTERER. — Art. pigment, in dict. Dechambre.
140. RETTERER. — *Soc. biologie*, 1887.
141. RIBBERT. — Beiträge zur an. der Haut. *A. f. Naturgesch.*, 1878.
142. RIECKE. — Ueber Forben u. Entw. der Pigmentzellen der choroidea. *A. f. Ophth.*, 1891.
143. RIEHL. — Zur Kenntniss des Pigmentes in Haar. *Viervierteljahrs. f. dermat. u. Syph.*, 1884.
144. RAYMOND. — Chromoblastes et maladie d'Addison. *Arch. physiol.*, 1892.
145. RETZIUS. — Die Sensiblen. Nervenendigungen in der Haut des Petromyzon. *Biol. Unters.*, 1892.
146. SCHMIDT. — Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochtonen. Pigmente und deren Stellung zum Sogenannten Hæmosiderin. *Verh. Arch.*, 1889.
147. SCHIFF. — Estirpazione della capsula suprarenali. *Imparziale*, 1863.
148. SCHULTZE. — Freie Nervenenden in der Epiderm der Knochenfische. *Sitzungsber. der. phys. mat. Akad. Berlin*, 1892.
149. SCHICKHARD. — Über die Einwirkung des Sonnenlichts auf den menschlichen. Organen *Friedreich. Bl. ger. Med.*, 1893.
150. SCHWALBE. — Chang. de color. des animaux blancs l'hiver. *Morph. Arbeiten*, 1893.
151. SCHWALBE. — Ueber die geschmacksorgane der Saugethier. *A. f. mik. An.*, 1868.
152. SCHWALBE. — Ueber die Hautfarbe Des Menschen und der Saugethier. *Deutsch. med. Wochens.*, 1892.
153. SIEBER. — Ueber die pigmente der Choroidea und der Haare. *A. f. exp. path und ph.*, 1886.
154. SOLGER. — Zur Kenntnis der Pigmentzellen. *Anat. Anzeiger*, 1891.
155. SOLGER. — Zur Structur der Pigmentzelle. *Zool. Anzeiger*, 1889.
156. SOLGER. — Ueber pigmentirte Zellen und deren centralmasse. *Mittheilung Des naturvereins von Neu. Vorpommern.*, 1890.
157. STREDA. — Ueber den Haar Wechsel. *Arch. Reichert*, 1867.
158. STIRLING. — Beiträge zur Anat. der Cutis des Hundes. *Berichte. Gesell. Leipzig*, 1875.

159. UNNA. — Beiträge zur Histologie und Entwicklungs-geschichte Der Menschlichen Oberhaut und ihrer Anhangsgebilde. *A. f. mik. Anat.*, 1876.
160. UNNA. — Entwicklungs geschichte und anat. Der Haut. Ziemssen's. Hand buch. der spec. Pathol., 1883.
161. UNNA. — Die Fortschritt Der Haut anat. in den letzten 5. Jahren. VI das pigment. *Der Haut. Monatsh. f. prak. dermat.*, 1889.
162. VARIOT et DESFOSSES. — Pigment de la Seiche. *S. Biol.*, 1881.
163. VARIOT. — Lésions de la peau dans la mélanodermie congénitale. *Arch. phys.*, 1887.
164. VIRCHOW. — *Arch. Virchows*, t. I.
165. VULPIAN. — Leçons sur les vaso-moteurs, t. I.
166. VILLEJEAN. — Pigments et matières colorantes, th. d'agrég., 1886.
167. VILLARD. — Nœvus Monstreux. *Ann. Derm. et Syph.*, 1890.
168. VURM. — *Zeit. Wissen. Zool.*, XXXI.
169. WALDEYER. — Atlas der Menschl. und thier. Haare, 1884.
170. WALLACE. — Darwinismus, 1891.
171. WEBER. — Studien über Säugethiere, 1886.
172. WELCKER. — Über Die Entwicklung und den Bau. Der Haut und Haare bei Bradypus. *Abhandl. Der Nat. gesel. zu Halle*, 1864.
173. WERTHEIM. — Ueber den Bau, etc. *Sitzg. d. Wiener Ak.*, 1865.
174. WIDMARK. — De l'influence de la lumière sur la peau. Verhandl. Der biol. Vereins in Stockholm, 1888-89.
175. WILD. — Ueber die Einwand von Pigment in das Epithel. Der Ausseren Haut bei Melanosarkom. Diss. Strasbourg, 1888.
176. WINCKLER. — Zur Frage nach der Ursprung des Pigmentes. *Mittheilungen aus dem embryolog. Inst. der Univers. Wien. von Schenk.* Heft, 1892.
177. WITTICH. — Die grüne Farbe der Haut unserer Frosche. *A. f. An. und phys. von Muller*, 1854.
178. YUNG. — Influence de la lumière. *Rev. Scientifique*.
179. ZALESKI. — Die Vereinfachung von makro- und mikro-chemischen Eisen reaction. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, 1890.
180. ZIMMERMANN. — Über die Theilung der Pimentzellen. *A. f. mik. Anat.*, 1890.
181. STEINACH. — Über den Farbenwechsel bei. nied Wirbelthiere. *Cent. f. phys.*, 1892.
182. CHARRIN et LANGLOIS. — Infection et capsules surrénales. *S. Biol.*, 1895.
183. PILLIET. — Capsules surrénales et pigments sanguins. *Arch. phys.*, 1895.
184. PETTIT. — Recherches sur les capsules surrénales. *Thèse faculté des Sciences*, 1896.
185. EBERTH et BUNGE. — Nerfs des chromatophores. *A. f. mik. Anat.*, 1895.
186. DUPAIGNE. — Opothérapie surrénale. *Thèse Paris*, 1896.
187. COUILLAUD. — Acanthosis nigricans. *Thèse Paris*, 1896.

## TABLE DES MATIÈRES.

|                                                                  | Pages. |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCTION.....                                                | 1      |
| <br>I <sup>e</sup> PARTIE ANATOMIQUE.                            |        |
| Chapitre I. Le colorant.....                                     | 2      |
| Chapitre II. Le granule pigmentaire.....                         | 9      |
| Chapitre III. La cellule pigmentaire.....                        | 16     |
| <i>a</i> , mammifères.....                                       | 16     |
| <i>b</i> , batraciens et poissons.....                           | 23     |
| <br>II <sup>e</sup> PARTIE ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE                 |        |
| Chapitre I. Influence du granule (injections de pigment).....    | 30     |
| Chapitre II. Influence de la cellule (greffes pigmentaires)..... | 42     |
| Chapitre III. Influence des nerfs (nerfs chromato-moteurs).....  | 55     |
| Chapitre IV. Sur la physiologie de la pigmentation.....          | 65     |
| CONCLUSIONS.....                                                 | 69     |



## DEUXIÈME THÈSE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ :

BOTANIQUE. — Les Bactéries.

GÉOLOGIE. — Eocène inférieur du Bassin de Paris.

*Vu et approuvé :*

Paris, le 26 novembre 1896.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,

**G. DARBOUX**

*Vu et permis d'imprimer :*

Paris, le 26 novembre 1896.

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

**GRÉARD**









